



# Relatório de **recomendação**

Maio/2021

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

## Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 1: Uso de oxigênio, intubação orotraqueal e ventilação mecânica

**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 Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 1: Uso de oxigênio, intubação orotraqueal e ventilação mecânica

Brasília – DF  
2021

2021 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 da Conitec.

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 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: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145247 em 22/07/2021 às 17:20:33

## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.



Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - Por Deborah Cristina Caldeira - Matrícula 142247 em 22/07/2021 às 17:20:33

## APRESENTAÇÃO

As Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 têm como principal objetivo contribuir para sistematizar e padronizar os procedimentos terapêuticos destinados aos pacientes com COVID-19, entendendo que a sua disponibilização e implementação, podem favorecer a redução da morbimortalidade.

Estas Diretrizes, coordenada pelo Ministério da Saúde (MS), reuniu esforços de 22 especialistas e representantes de sociedades médicas, além de metodologistas e colaboradores. O documento foi elaborado a partir de evidências científicas diretas e indiretas, Diretrizes nacionais e internacionais sobre o tema, balizadas pela vasta experiência clínica dos especialistas envolvidos. A elaboração das orientações foi realizada a partir de discussões e consenso do painel de especialistas.

O Capítulo 1 destas Diretrizes objetiva orientar a prática clínica, tanto para a otimização do uso de oxigênio e adequado suporte ventilatório, que inclui manter as trocas gasosas em níveis adequados e evitar a lesão pulmonar induzida pela ventilação (VILI), quanto para promover processo ágil de intubação orotraqueal (IOT) e otimização do uso de medicamentos sedativos e de bloqueadores neuromusculares, visando segurança e adequada assistência ao paciente. O presente documento é aplicável a serviços de saúde, públicos ou privados, que prestam atendimento hospitalar a pacientes com COVID-19.

Espera-se que essa publicação, que seguiu os parâmetros da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC/MS), seja efetivamente implementada no SUS e sirva de referência em todas as unidades da rede assistencial do SUS.

## DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros do Plenário da Conitec presentes na 5ª reunião extraordinária da Conitec, realizada nos dias 12 e 13 de maio de 2021, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação destas Diretrizes.

## ANEXO

### Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19

#### Capítulo 1: Uso de oxigênio, intubação orotraqueal e ventilação mecânica

##### 1. INTRODUÇÃO

A doença do coronavírus 19 (COVID-19) é uma síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2), identificado pela primeira vez em Wuhan, China, em dezembro de 2019<sup>1</sup>. Com a escalada global de novos casos, em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) decretou o surto pelo novo coronavírus uma Emergência em Saúde Pública de Interesse Internacional<sup>2</sup>. No Brasil, o primeiro caso confirmado de COVID-19 foi notificado ao Ministério da Saúde (MS) em 26 de fevereiro de 2020<sup>3</sup>. Em 11 de março de 2020, a OMS declarou a COVID-19 como uma pandemia<sup>4</sup>. Desde então, a COVID-19 tornou-se uma preocupação mundial, exigindo esforços globais para a sua prevenção e controle.

No mundo, até 6 de maio de 2021, a OMS havia relatado mais de 155 milhões de casos confirmados e mais de 3 milhões de óbitos por COVID-19<sup>5</sup>. No Brasil, até 17 de abril de 2021, 13.900.091 casos e 371.678 óbitos por COVID-19 foram confirmados, sendo estimada uma taxa de incidência acumulada de 6.564,2 casos por 100 mil habitantes, e uma taxa de mortalidade acumulada de 175,5 óbitos por 100 mil habitantes<sup>3</sup>.

Na maioria dos casos, as pessoas com COVID-19 desenvolvem um quadro clínico leve da doença, com sintomas como febre, tosse seca e fadiga, de resolução autolimitada. Entretanto, cerca de 14% dos casos de COVID-19 evoluem para quadros graves da doença podendo necessitar de oxigenoterapia ou hospitalização, e 5% requerem atendimento em Unidade de Terapia Intensiva (UTI)<sup>6</sup>. Pacientes com COVID-19 que necessitam de internação em UTI por insuficiência respiratória aguda determinada por pneumonia viral, geralmente apresentam aumento da frequência respiratória e hipoxemia, podendo evoluir para sepse e choque séptico, falência de múltiplos

órgãos, incluindo lesão renal aguda e lesão cardíaca<sup>1</sup>.

Nesse sentido, a oxigenioterapia é um dos pilares do tratamento desta condição clínica. Pacientes que se mantêm hipoxêmicos ou com sinais de esforço respiratório podem necessitar do uso de máscara com reservatório de oxigênio não reinalante, ventilação não-invasiva (VNI) ou cateter nasal de alto fluxo (CNAF). Entretanto, o paciente criticamente enfermo com COVID-19 incapaz de manter níveis adequados de ventilação a despeito do uso de medidas não invasivas, necessitará de intubação e ventilação mecânica invasiva (VMI) para assegurar adequada oxigenação aos tecidos, na vigência de pneumopatia grave pelo SARS-CoV-2<sup>1,7</sup>.

No Brasil, dos pacientes adultos que tiveram registro de internação hospitalar por COVID-19 nos primeiros cinco meses de pandemia, 49% necessitaram de suporte respiratório não invasivo, 23% de VMI e 39% foram admitidos em UTI<sup>8</sup>. Ademais, foi observada uma taxa de mortalidade geral intra-hospitalar de 38% e uma taxa de mortalidade na UTI de 55%<sup>8</sup>.

Dada a alta morbimortalidade por COVID-19 em um curto período de tempo, os sistemas de saúde de todo o mundo enfrentam o desafio de se reorganizar para atender as demandas impostas pela pandemia. Somam-se a isso as incertezas e a variabilidade na prática clínica<sup>9</sup>, para as quais as evidências científicas não evoluem ao mesmo tempo que as necessidades de saúde exigem. Portanto, torna-se necessário organizar os serviços e preparar os profissionais de saúde para garantir que os pacientes sejam acompanhados de forma oportuna, promovendo o alcance de melhores resultados clínicos.

O Capítulo 1 destas Diretrizes objetiva orientar a prática clínica, tanto para a otimização do uso de oxigênio e adequado suporte ventilatório, que inclui manter as trocas gasosas em níveis adequados e evitar a lesão pulmonar induzida pela ventilação (VILI), quanto para promover processo ágil de intubação orotraqueal (IOT) e otimização do uso de medicamentos sedativos e de bloqueadores neuromusculares, visando segurança e adequada assistência ao paciente. O presente documento é aplicável a serviços de saúde, públicos ou privados, que prestam atendimento hospitalar a pacientes com COVID-19.

## 2. METODOLOGIA

A elaboração destas Diretrizes foi realizada a partir de consenso de especialistas, que apesar de não

seguir um processo de revisão formal das evidências disponíveis, se baseia no conhecimento coletivo de profissionais de várias especialidades com ampla experiência clínica e científica. Tal estratégia metodológica é amplamente utilizada por sociedades médicas e organizações internacionais em situações de emergências em saúde pública, quando as evidências científicas são escassas e as necessidades em saúde exigem respostas rápidas<sup>1,7,10,11</sup>. Além disso, todas as discussões e recomendações realizadas foram embasadas por evidências científicas diretas e indiretas, bem como por diretrizes nacionais e internacionais sobre o cuidado crítico dos pacientes com COVID-19<sup>1,7,12-21</sup>. Dadas as particularidades encontradas nos diferentes cenários brasileiros<sup>8,22</sup>, também foram consideradas alternativas terapêuticas conforme a estrutura dos serviços de saúde e nível de gravidade dos pacientes.

Para a elaboração destas Diretrizes, o Comitê Gestor solicitou a participação de profissionais de diferentes especialidades com experiência no tratamento da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), incluindo representantes de sociedades médicas das áreas de anestesiologia, cirurgia torácica, medicina de emergência, medicina intensiva, pneumologia e fisiologia, bem como representantes do Ministério da Saúde e de hospitais de excelência no Brasil.

Entre o fim de março e o início de maio de 2021, o Comitê Gestor organizou 15 encontros virtuais por videoconferência com 22 especialistas para elaborar e discutir as orientações, até a obtenção de um consenso. Os membros do Comitê Gestor não interferiram na elaboração das orientações dos especialistas. Para facilitar a dinâmica, os especialistas foram divididos em 3 grupos de trabalho, segundo suas especialidades para discutir: uso de oxigênio, intubação orotraqueal e ventilação mecânica. As orientações consensuadas são apresentadas nestas Diretrizes.

O Capítulo 1 destas Diretrizes Brasileiras está estruturado nas seções contendo orientações sobre a otimização do uso de oxigênio e suporte ventilatório, intubação orotraqueal em pacientes e suporte ventilatório invasivo na COVID-19. As orientações sobre a otimização do uso de oxigênio e suporte ventilatório e intubação orotraqueal em pacientes com COVID-19 foram divulgadas pelo Ministério da Saúde<sup>23,24</sup> e pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB)<sup>25</sup>.

### **3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)**

- B34.2 Infecção por coronavírus de localização não especificada
- U04 Síndrome respiratória aguda grave
- U04.9 Síndrome respiratória aguda grave, não especificada
- U07.1 COVID -19, vírus identificado
- U07.2 COVID-19, vírus não identificado

## **4. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE**

### **4.1. Critérios de inclusão**

Estão contemplados nestas Diretrizes Brasileiras adultos, de ambos os sexos, em tratamento em instituições de saúde, com suspeita clínica ou diagnóstico confirmado de infecção pelo SARS-CoV-2.

### **4.2. Critérios de exclusão**

As presentes Diretrizes Brasileiras não abrangem pacientes em tratamento ambulatorial ou domiciliar.

## **5. TRATAMENTO**

### **5.1. Orientações sobre a otimização do uso de oxigênio e suporte ventilatório em pacientes graves com COVID-19**

Pacientes com insuficiência respiratória aguda causada por COVID-19, geralmente apresentam aumento da frequência respiratória (frequência respiratória > 24/minuto) e hipoxemia ( $SpO_2 < 90\%$  em ar ambiente), o que torna a oxigenoterapia e o suporte ventilatório, cuidados de suporte para pacientes desta condição clínica. Ademais, em contexto pandêmico, estratégias de uso racional de oxigênio são fundamentais para garantir o acesso dos pacientes ao cuidado em saúde.

#### **5.1.1. Otimização da administração de gás oxigênio conforme os resultados da oximetria de pulso e/ou da gasometria arterial**

**1. Meta de saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>)**

- Manter a SpO<sub>2</sub> igual ou acima de 90% até o máximo de 94%;
- Reduzir a suplementação de oxigênio se SpO<sub>2</sub> acima de 94%.

**2. Suplementação de oxigênio e estratégias para corrigir hipoxemia**

- Iniciar com cateter nasal de baixo fluxo, 1 L/min, podendo ofertar até 6 L/min;
- Reduzir fluxo de oxigênio caso SpO<sub>2</sub> acima de 94%;
- Caso seja necessário fluxo maior que 6 L/min para obter SpO<sub>2</sub> acima de 90%, utilizar máscara com reservatório não reinalante, que pode ser escalonada para VNI ou CNAF, se disponíveis;
- Não há evidência para recomendar o uso de posição prona espontânea;
- Se, a despeito das medidas não invasivas, a SpO<sub>2</sub> persistir abaixo de 90% e/ou a frequência respiratória continuar elevada, considerar ventilação invasiva.

Na Figura 1 são apresentadas, de forma esquemática, as condutas sugeridas.



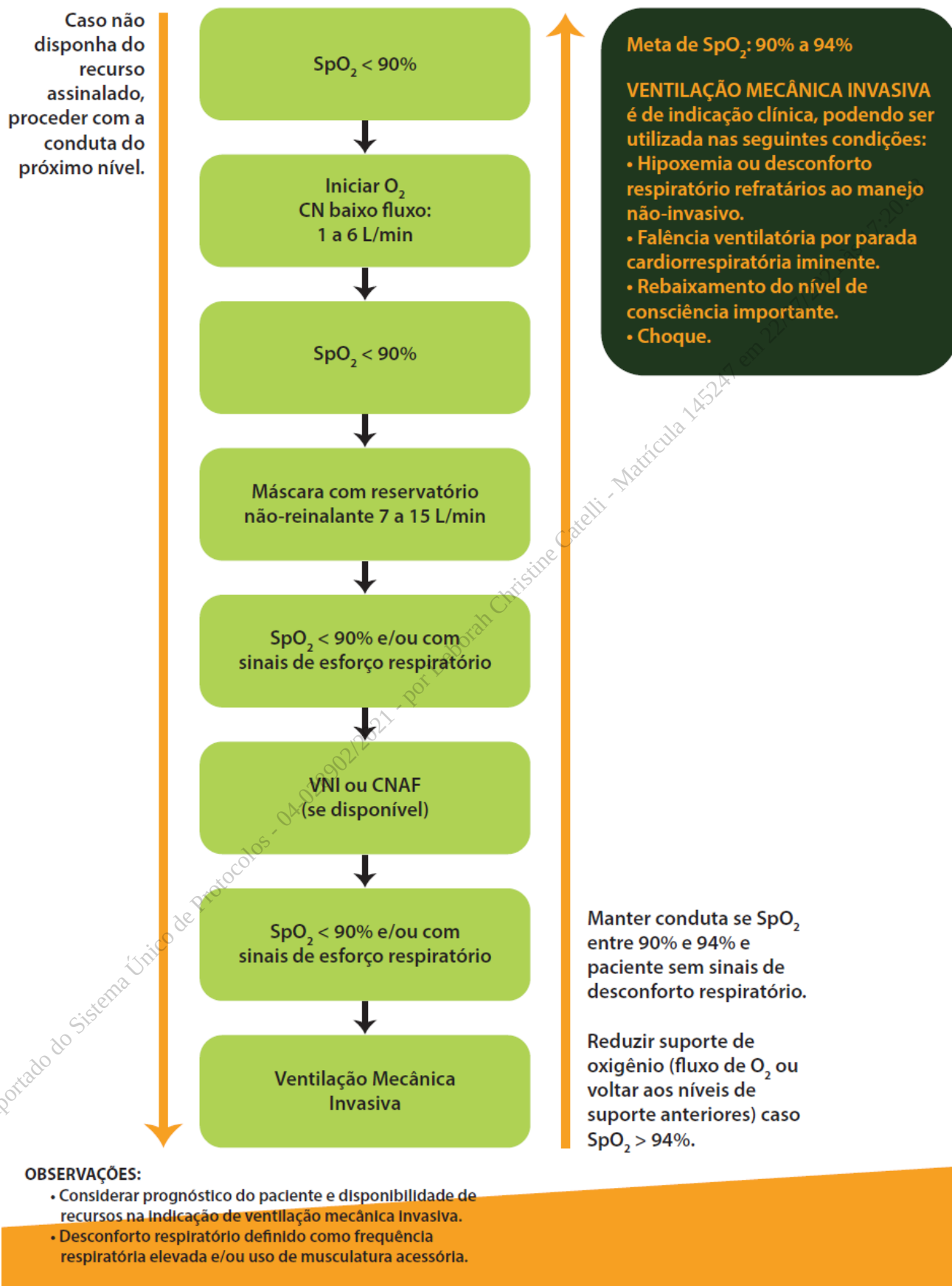


Figura 1. Algoritmo de uso de oxigênio e suporte ventilatório na COVID-19

### 3. Uso de máscara com reservatório de oxigênio não reinalante

- Ajustar o fluxo de O<sub>2</sub> entre 7 L/min e 15 L/min, utilizando menor fluxo necessário para assegurar SpO<sub>2</sub> entre 90% e 94%;
- Utilizar equipamento de proteção individual (EPI) apropriado, uma vez que essa modalidade também está associada à potencial geração de aerossóis.
- Um vídeo explicativo sobre como ofertar oxigênio para paciente com COVID-19 está disponível na plataforma YouTube e pode ser acessado pelo link: [https://www.youtube.com/watch?v=ax\\_iBwuyusc](https://www.youtube.com/watch?v=ax_iBwuyusc)

### 4. Uso de ventilação não-invasiva ou Cateter Nasal de Alto Fluxo

#### 4.1 Ventilação não-invasiva (VNI)

Adotá-la em unidades com equipe experiente no seu uso, que deve observar os seguintes aspectos:

- Conexão da máscara a dispositivo HME e circuito duplo do ventilador mecânico convencional com módulo de ventilação não-invasiva, com filtro HEPA no ramo expiratório;
- Na vedação da máscara, usar película protetora buscando evitar lesão de pele e minimizar vazamento;
- Ajustar a pressão expiratória (EPAP) em até 10 cmH<sub>2</sub>O e delta de pressão máximo em até 10 cmH<sub>2</sub>O (com pressão inspiratória [IPAP] não excedendo 20 cmH<sub>2</sub>O), de forma a garantir volume corrente entre 4 e 8 mL/kg de peso predito pela altura e sexo (Tabela 1). Esses ajustes visam obter a meta de SpO<sub>2</sub> entre 90% e 94%, frequência respiratória menor do que 28/min e sincronia do paciente com o ventilador;
- Reavaliar em 30 a 60 minutos. Manter a VNI se houver melhora da dispneia, queda da frequência respiratória, SpO<sub>2</sub> entre 90% e 94% e, se disponível, gasometria arterial adequada (meta: pH >7,25 e PaCO<sub>2</sub> <50 mmHg). Caso contrário, está indicada ventilação mecânica invasiva;
- Utilizar EPI apropriado, uma vez que essa modalidade também está associada à potencial geração de aerossóis;
- Uso preferencial em quarto individual (com pressão negativa, se disponível) ou em unidade exclusiva aos pacientes com COVID-19.

Um vídeo explicativo sobre a VNI para paciente com COVID-19 está disponível na plataforma YouTube e pode ser acessado pelo link: [https://www.youtube.com/watch?v=dF2SD87bj\\_s](https://www.youtube.com/watch?v=dF2SD87bj_s)

Tabela 1. Volume corrente sugerido na ventilação não-invasiva, de acordo com altura e sexo

| Altura (cm) | Volume corrente: 6mL/kg/PP (4 a 8mL/kg/PP) |                        |
|-------------|--------------------------------------------|------------------------|
|             | HOMENS                                     | MULHERES               |
| 140         | <b>230</b> (155 a 310)                     | <b>205</b> (135 a 270) |
| 145         | <b>260</b> (175 a 345)                     | <b>230</b> (155 a 305) |
| 150         | <b>290</b> (190 a 380)                     | <b>255</b> (170 a 340) |
| 155         | <b>315</b> (210 a 420)                     | <b>285</b> (190 a 380) |
| 160         | <b>340</b> (230 a 455)                     | <b>310</b> (210 a 415) |
| 165         | <b>370</b> (245 a 390)                     | <b>340</b> (225 a 450) |
| 170         | <b>395</b> (265 a 530)                     | <b>365</b> (245 a 490) |
| 175         | <b>425</b> (280 a 565)                     | <b>390</b> (260 a 525) |
| 180         | <b>450</b> (300 a 600)                     | <b>420</b> (280 a 560) |
| 185         | <b>480</b> (320 a 640)                     | <b>450</b> (300 a 595) |
| 190         | <b>505</b> (335 a 675)                     | <b>475</b> (315 a 635) |
| 195         | <b>530</b> (355 a 710)                     | <b>500</b> (335 a 670) |
| 200         | <b>560</b> (375 a 745)                     | <b>530</b> (355 a 705) |

Peso predito em homens (kg) =  $50 + 0,91 \times (\text{altura em cm} - 152,4)$

Peso predito em mulheres (kg) =  $45 + 0,91 \times (\text{altura em cm} - 152,4)$

### Desmame da VNI

- Havendo melhora, sessões de VNI podem ser intercaladas com períodos de oxigenoterapia em cateter nasal de baixo fluxo ou máscara com reservatório não reinalante.

### Observações:

- Recomendam-se interfaces que permitam fluxos elevados, capazes de atender à demanda do paciente agudo, como as máscaras nasal-oral, facial total e capacete (*helmet*), de acordo com disponibilidade e experiência da equipe, operadas em conformidade com as especificações técnicas dos fabricantes.
- Nas interfaces para VNI, o vazamento de gás visa evitar a reinalação de CO<sub>2</sub>. O vazamento deve ser minimizado, mantido abaixo de 30 L/min.

- Aparelhos de CPAP (Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas) ou BiPAP (Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas em Dois Níveis de Pressão) convencionais **de ramo único** são **recursos de exceção**. Aparelhos de ramo único podem produzir dispersão de gotículas e aerossol em jatos que podem alcançar maiores distâncias.

#### 4.2 Cateter Nasal de Alto Fluxo (CNAF)

No tratamento da insuficiência respiratória hipoxêmica, o CNAF pode ser utilizado para evitar ventilação mecânica invasiva. Essa alternativa será considerada apenas quando houver dispositivo pronto para uso imediato na unidade e equipe treinada nesta técnica.

Passos sugeridos para a instalação do CNAF:

- Selecionar cateter nasal conforme as dimensões das narinas do paciente;
- Iniciar CNAF com fluxo de 40 L/min (limitado a 60 L/min), ajustando-o para manter frequência respiratória abaixo de 25/min, avaliando o conforto respiratório;
- Titular a Fração Inspirada de Oxigênio (FIO<sub>2</sub>) para manter SpO<sub>2</sub> entre 90% e 94%. Isso pode ser feito por meio de misturador (*blender*) em aparelhos próprios para CNAF, que já tem esse recurso.
- Quando o sistema para CNAF for montado com um reservatório umidificador e dois fluxômetros (um para oxigênio, outro para ar comprimido), a combinação dos fluxos resultará na FIO<sub>2</sub> ofertada. Por exemplo, fluxo de 20 L/min de O<sub>2</sub> e 20 L/min de ar comprimido resultam em FIO<sub>2</sub> de 60%. (Tabela 2)
- Orientar o paciente a manter a boca fechada o máximo de tempo possível;
- Manter temperatura do fluxo do gás inspirado entre 37 e 38°C;
- Reavaliar em 30 a 60 minutos. Manter o CNAF se houver melhora da dispneia, queda da frequência respiratória, SpO<sub>2</sub> entre 90% e 94% e, se disponível, gasometria arterial adequada (meta: pH >7,25 e PaCO<sub>2</sub> <50 mmHg). Caso contrário, está indicada ventilação mecânica invasiva;
- Utilizar EPI apropriado, uma vez que essa modalidade também está associada à potencial geração de aerossóis;
- Uso preferencial em quarto individual (com pressão negativa, se disponível) ou em unidade exclusiva aos pacientes com COVID-19.

Um vídeo explicativo sobre como utilizar o catéter nasal de alto fluxo para paciente com COVID-19 está disponível na plataforma YouTube e pode ser acessado pelo link: <https://www.youtube.com/watch?v=QGjP1xATxSg>

#### Passos sugeridos para o desmame do CNAF

- Diminuir a FIO<sub>2</sub> visando meta de SpO<sub>2</sub> entre 90% e 94% e conforto do paciente;
- Se houver melhora, iniciar o desmame do fluxo, conforme tolerado, reduzindo 5 L/min a cada 6 h, buscando f < 25 /min;
- Interromper CNAF quando o fluxo estiver abaixo de 15 L/min, substituindo-o por cateter nasal de O<sub>2</sub> em fluxo suficiente para manter SpO<sub>2</sub> entre 90% e 94%;

A FIO<sub>2</sub> é obtida através da seguinte fórmula:

$$(\text{fluxo de O}_2 \times 1 + \text{fluxo de ar comprimido} \times 0,21) / \text{fluxo total}$$

Tabela 2. Fração Inspirada de Oxigênio (FIO<sub>2</sub>) resultante a partir de fluxos de oxigênio e de ar comprimido

|                        |    | Ar comprimido (L/min) |     |     |     |     |     |     |     |     |
|------------------------|----|-----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|                        |    | 0                     | 5   | 10  | 15  | 20  | 25  | 30  | 35  | 40  |
| O <sub>2</sub> (L/min) | 0  |                       |     |     | 21% | 21% | 21% | 21% | 21% | 21% |
|                        | 5  |                       |     | 47% | 41% | 37% | 34% | 32% | 31% | 30% |
|                        | 10 |                       | 74% | 61% | 53% | 47% | 44% | 41% | 39% | 37% |
|                        | 15 | 100%                  | 80% | 68% | 61% | 55% | 51% | 47% | 45% | 43% |
|                        | 20 | 100%                  | 84% | 74% | 66% | 61% | 56% | 53% | 50% | 47% |
|                        | 25 | 100%                  | 87% | 77% | 70% | 65% | 61% | 57% | 54% |     |
|                        | 30 | 100%                  | 89% | 80% | 74% | 68% | 64% | 61% |     |     |
|                        | 35 | 100%                  | 90% | 82% | 76% | 71% | 67% |     |     |     |
|                        | 40 | 100%                  | 91% | 84% | 78% | 74% |     |     |     |     |

## Referências

Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. Crit Care Med. 2021 Mar 1;49(3):e219-e234.

World Health Organization. Clinical management Clinical management: Living guidance COVID-19, 25 January 2021. World Health Organization; 2021. 81 p. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338882>

National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2020 [version 37]. [Acesso em 2 abril 2021]. Disponível em: <https://covid19evidence.net.au/>.

National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. [Acesso em 2 abril 2021]. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

Associação de Medicina Intensiva Brasileira. Guia AMIB para Orientações no Manejo do Paciente com Insuficiência Respiratória por COVID-19. 25 de março de 2021. [Acesso em 2 abril 2021]. Disponível em: <https://www.amib.org.br/covid-19/guia-amib-para-orientacoes-no-manejo-do-paciente-com-insuficiencia-respiratoria-por-covid-19/>.

## 5.2. Orientações sobre a intubação orotraqueal em pacientes com COVID-19

Alguns pacientes criticamente enfermos com COVID-19 são incapazes de manter níveis adequados de ventilação a despeito do uso de medidas não invasivas. Para esses pacientes, faz-se necessário o uso de ventilação mecânica invasiva para assegurar a adequada oxigenação aos tecidos, na vigência de pneumopatia grave pelo SARS-CoV-2. Por isso, é essencial promover o processo de IOT ágil e a otimização do uso de medicamentos sedativos e de bloqueadores neuromusculares, visando segurança e adequada assistência ao paciente.



### 5.2.1. Sequência rápida de Intubação Orotraqueal (IOT)

A intubação é um momento crítico no contexto do tratamento da COVID-19 e, por isso, é fundamental seguir protocolos que visam simplificar este processo, garantindo qualidade e segurança assistencial:

- Deve-se otimizar o processo para que a intubação seja exitosa na primeira tentativa;
- A intubação deve ser feita, preferencialmente, pelo profissional mais capacitado no momento;
- Deve-se garantir adequada proteção aos profissionais envolvidos no processo de intubação.

A sequência esquematizada das etapas de IOT está apresentada na Figura 2.

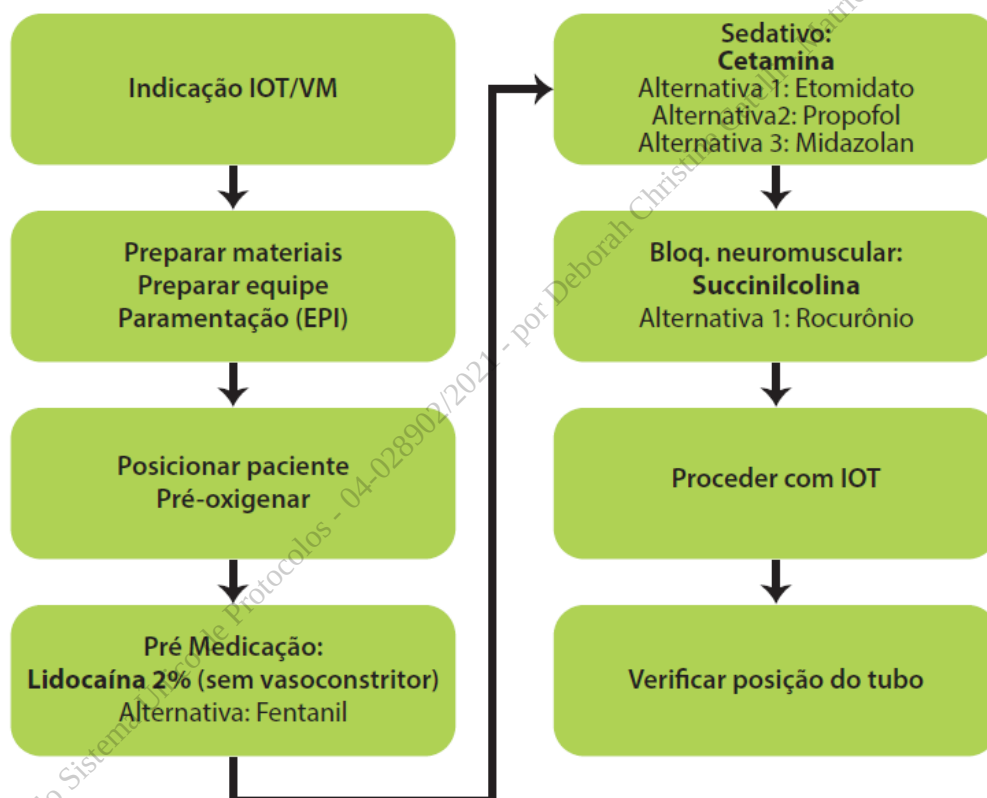


Figura 2. Fluxograma com as etapas necessárias para execução da intubação orotraqueal

#### Etapa 1: Preparar material para a intubação e garantir os equipamentos de proteção individual

Os seguintes materiais devem estar preparados previamente ao procedimento para pacientes adultos. Sugere-se que os serviços mantenham kits pré-montados para agilizar o processo.



- Bolsa auto-insuflável (tipo AMBU®) ou bolsa com válvula uni-direcional e adaptador com entrada lateral de fonte de oxigênio, filtro HEPA ou HME;
- Jogo de máscaras faciais (3 a 5);
- Jogo de laringoscópio: cabo e lâminas curvas (3 e 4);
- Jogo de tubos endotraqueais (6.5 a 8.5);
- Cânulas orofaríngeas (Guedel -3-4);
- Guia de intubação tipo bougie ou estilete metálico (“fio guia”);
- Sistema de aspiração de secreções e sonda (ou ponta rígida) para aspiração;
- Máscara laríngea (3 a 5).

Equipamento de Proteção Individual (EPI):

- Avental;
- Luvas;
- Gorro;
- Protetor facial (“face-shield”) ou óculos de proteção com fechamento lateral;
- Máscara N95 ou PFF2.

## **Etapas 2: Posicionar o paciente adequadamente**

### **Posicionamento convencional**

Para proceder a IOT, sugere-se que o posicionamento seja realizado da seguinte forma:

- Elevar o dorso da cama ou maca a 45°, sempre que possível, e;
- Uso de coxim occipital.

O preparo do coxim é feito com lençóis ou campos cirúrgicos dobrados, colocados sob a região occipital, conforme apresentado na Figura 3. O profissional deve estar atento para:

- Não preparar coxim com lençóis ou campos cirúrgicos enrolados;
- Não posicionar o coxim na região cervical ou interescapular;



Figura 3. Preparo e posicionamento adequado do coxim occipital

#### **Posicionamento em rampa (obesos)**

Pacientes obesos beneficiam-se do chamado “posicionamento em rampa” (Figura 4), que consiste em:

- Colocação de lençóis ou campos cirúrgicos dobrados sob a região dorsal do paciente além dos colocados sob a região occipital.
- Manutenção do dorso da cama ou maca a 0°.



Figura 4. Posicionamento em rampa para intubação de pacientes obesos

### **Etapas 3: Pré-oxigenação**

O objetivo da pré-oxigenação é aumentar as reservas de oxigênio do paciente a fim de prolongar o tempo até a dessaturação, uma vez que o paciente será submetido à apneia durante o procedimento de intubação. Para a pré-oxigenação, deve-se observar os seguintes cuidados:

- Deve ser realizada com o paciente em ventilação espontânea;
  - Se o paciente estiver recebendo oxigênio através de máscara facial com reservatório não reinalante, cateter nasal de alto fluxo (CNAF) ou ventilação não invasiva (VNI), deve-se manter estes dispositivos, ajustando para oxigenação máxima ( $\text{FIO}_2 = 100\%$ );
  - No caso de estar sendo empregado cateter nasal de baixo fluxo (até 6 L/min), substituir por sistema bolsa-válvula-filtro-máscara alimentada por fonte de oxigênio de até 10 L/min;
  - A pré-oxigenação deve ter a duração de 5 minutos, sempre que a situação clínica permitir.
- Contudo não se deve postergar a intubação no caso do paciente com instabilidade hemodinâmica.

#### **Etapa 4: Pré-Medicação**

A pré-medicação é utilizada para mitigar os efeitos fisiológicos adversos da laringoscopia e intubação orotraqueal, devendo ser feita dois minutos antes do procedimento. Sugere-se o uso dos seguintes medicamentos:

- Lidocaína 2% (sem vasoconstritor): 1,5mg/kg IV, 2 minutos antes da laringoscopia, ou;
- Fentanil: 1-2mcg/kg IV.

Expansão volêmica: Cloreto de Sódio 0,9% (soro fisiológico) 500ml e/ou infusão de noradrenalina (caso a expansão volêmica seja contraindicada).

A lidocaína não deve ser utilizada na presença de bloqueios cardíacos (bloqueios atrioventriculares e bloqueios de ramo). Na indisponibilidade de lidocaína ou fentanil, sugere-se não realizar pré-medicação, não devendo ser utilizados outros agentes sedativos.

#### **Etapa 5: Sedativos e bloqueadores neuromusculares**

Doses recomendadas:

- Sedativos:
  - Cetamina – 2mg/kg IV **OU**
  - Etomidato – 0,3mg/kg IV **OU**
  - Propofol – 2mg/kg IV **OU**
  - Midazolam – 0,2mg/kg IV.
- Bloqueadores Neuromusculares:
  - Succinilcolina – 1,5 mg/kg, IV **OU**
  - Rocurônio – 1,2mg/kg, IV.

Em pacientes com risco de hipercalemia ou doenças neuromusculares, a opção terapêutica será o rocurônio.

Na falta dos bloqueadores acima, pode-se usar como opções:

- Cisatrácúrio: 0,2mg/kg, IV **OU**
- Atracúrio: 0,5mg/kg, IV **OU**
- Pancurônio: 0,1 mg/kg, IV **OU**
- Vecurônio: 0,1mg/kg, IV.

Em casos de utilização destes medicamentos alternativos, haverá necessidade de ventilação sob máscara por, pelo menos, 3 minutos.

### **SEDATIVOS E BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES DEVEM SER INJETADOS ATRAVÉS DE BOLUS LENTO.**

Tabela 3. Doses e apresentações de sedativos e bloqueadores neuromusculares utilizados na sequência rápida de intubação

| Medicamento          | Diluição      | Apresentação | Dose por kg de peso | 50 kg   | 60 kg   | 70 kg   | 80 kg   | 90 kg   | 100 kg  |
|----------------------|---------------|--------------|---------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| LIDOCAÍNA 2%         | não           | 20 mg/mL     | 1,5 mg              | 4,0 mL  | 4,5 mL  | 5,0 mL  | 6,0 mL  | 7,0 mL  | 7,5 mL  |
| FENTANIL             | não           | 50 mcg/mL    | 2,0 mcg             | 2,0 mL  | 2,5 mL  | 3,0 mL  | 3,0 mL  | 3,5 mL  | 4,0 mL  |
| SUCCINILCOLINA 100mg | sim - AD 10mL | 10 mg/mL     | 1,5 mg              | 7,5 mL  | 9,0 mL  | 11,0 mL | 12,0 mL | 14,0 mL | 15,0 mL |
| CETAMINA             | não           | 50 mg/mL     | 1,5 mg              | 1,5 mL  | 2,0 mL  | 2,0 mL  | 2,5 mL  | 2,5 mL  | 3,0 mL  |
| ETOMIDATO            | não           | 2 mg/mL      | 0,3 mg              | 7,5 mL  | 9,0 mL  | 10,5 mL | 12,0 mL | 13,5 mL | 15,0 mL |
| PROPOFOL             | não           | 10 mg/mL     | 2,0 mg              | 10,0 mL | 12,0 mL | 14,0 mL | 16,0 mL | 18,0 mL | 20,0 mL |
| MIDAZOLAM            | não           | 1 mg/mL      | 0,2 mg              | 10,0 mL | 12,0 mL | 14,0 mL | 16,0 mL | 18,0 mL | 20,0 mL |
| MIDAZOLAM            | não           | 5 mg/mL      | 0,2 mg              | 2,0 mL  | 2,5 mL  | 3,0 mL  | 3,0 mL  | 3,5 mL  | 4,0 mL  |
| ROCURÔNIO            | não           | 10 mg/mL     | 1,2 mg              | 6,0 mL  | 7,0 mL  | 8,5 mL  | 9,5 mL  | 10,0 mL | 12,0 mL |
| CISATRACÚRIO         | não           | 2 mg/mL      | 0,2 mg              | 5,0 mL  | 6,0 mL  | 7,0 mL  | 8,0 mL  | 9,0 mL  | 10,0 mL |
| ATRACÚRIO            | não           | 10 mg/mL     | 0,5 mg              | 2,5 mL  | 3,0 mL  | 3,5 mL  | 4,0 mL  | 4,5 mL  | 5,0 mL  |
| PANCURÔNIO           | não           | 2 mg/mL      | 0,1 mg              | 2,5 mL  | 3,0 mL  | 3,5 mL  | 4,0 mL  | 4,5 mL  | 5,0 mL  |
| VECURÔNIO            | sim- AD 2 mL  | 2 mg/mL      | 0,1 mg              | 2,5 mL  | 3,0 mL  | 3,5 mL  | 4,0 mL  | 4,5 mL  | 5,0 mL  |

*Diluir vecurônio em 2 ml de água destilada. Diluir succinilcolina em 10 ml de água destilada.*



## **ETAPA 6: Intubação**

Após a administração dos medicamentos, é realizada a intubação orotraqueal.

Um vídeo apresentando uma intubação em sequência rápida na COVID-19 está disponível na plataforma YouTube e pode ser acessado pelo link:  
<https://www.youtube.com/watch?v=cBBz39s906Y>

## **ETAPA 7: Checagem da intubação**

Após intubação, deve ser feita a insuflação do balonete do tubo com volume de ar suficiente para conseguir uma vedação adequada. Auscultar o tórax do paciente, checando se a ventilação está simétrica e assegurando que a intubação não foi esofágica. Feito isto, o tubo deve ser fixado com tira adesiva ou cadarço. Solicitar radiografia de tórax (RX), se disponível, para conferir a posição do tubo.

## **Referências**

Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE), Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA), Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde (SBRAFH), Instituto para Prática Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP). Orientações sobre o manejo de medicamentos analgésicos, sedativos e bloqueadores neuromusculares para intubação traqueal, manutenção de pacientes em ventilação mecânica e anestesia em situações de escassez no contexto da pandemia Covid-19. Disponível em: [https://www.amib.org.br/fileadmin/user\\_upload/amib/2021/marco/22/Orientac\\_\\_o\\_\\_es\\_sobre\\_manejo\\_de\\_medicamentos\\_no\\_contexto\\_da\\_pandemia\\_COVID-19\\_210321.pdf](https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2021/marco/22/Orientac__o__es_sobre_manejo_de_medicamentos_no_contexto_da_pandemia_COVID-19_210321.pdf)

Ammar MA, Sacha GL, Welch SC, et al. Sedation, Analgesia, and Paralysis in COVID-19 Patients in the Setting of Drug Shortages. Journal of Intensive Care Medicine. 2021;36(2):157-174.

Karamchandani, K., Dalal, R., Patel, J. et al (No prelo). Challenges in Sedation Management in Critically Ill Patients with COVID-19: a Brief Review. Curr Anesthesiol Rep (2021).

### 5.3. Orientações sobre suporte ventilatório invasivo na COVID-19

De acordo com a progressão clínica do paciente, o suporte ventilatório invasivo pode ser necessário. Assim, além da adequada IOT, é essencial o manejo correto de tecnologias e a realização de procedimentos adequados a fim de promover a otimização do suporte ventilatório invasivo, que inclui manter as trocas gasosas em níveis adequados e evitar a lesão pulmonar induzida pela ventilação (VILI).

#### 5.3.1. Ventilação Mecânica Básica

##### 1. Considerações iniciais

Antes da intubação orotraqueal e, conseqüentemente, do início da VM, deve-se preparar o ventilador que será usado, conectando-o às fontes de oxigênio e ar comprimido (alguns ventiladores dispensam a fonte de ar comprimido), colocando um filtro HEPA (do inglês, *high efficiency particulate arrestance* – retentor de partículas de alta eficiência) no ramo expiratório e fazendo as devidas calibrações. O ventilador deve ser testado com os parâmetros iniciais da VM. Os ajustes posteriores serão feitos conforme a resposta do paciente à VM e a sua evolução clínica. Esses passos estão representados esquematicamente na Figura 5.



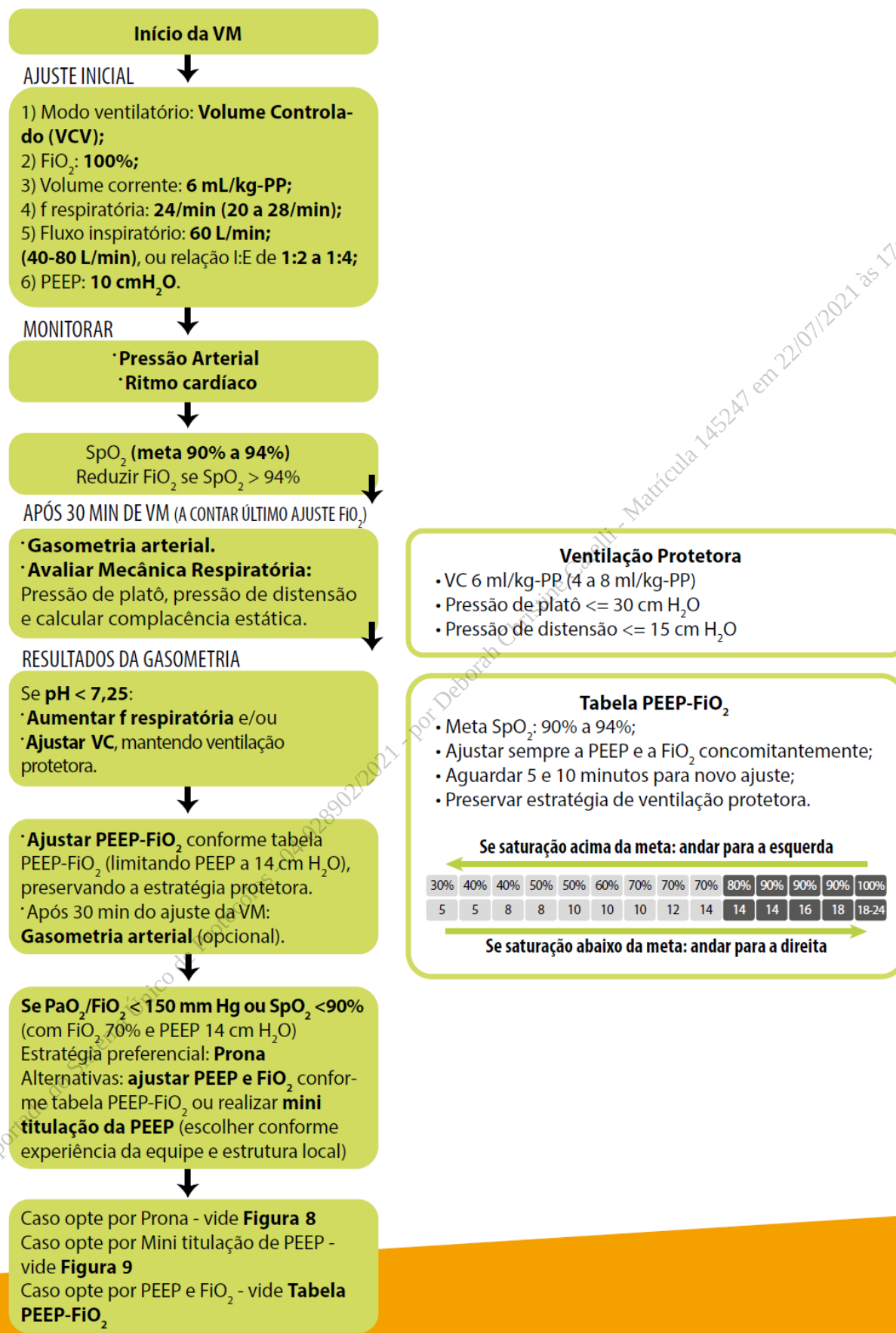


Figura 5. Algoritmo dos ajustes da ventilação mecânica invasiva na COVID-19

## 2. Ajustes iniciais da VM

Sugere-se que a VM seja iniciada no modo Volume-Controlado (VCV) e com os seguintes parâmetros:

- FIO<sub>2</sub>: 100%;
- Volume Corrente (VC): 6 mL/kg do Peso Predito (PP), conforme Tabela 1;
- Frequência respiratória (f): 24/min (20-28/min);
- Fluxo inspiratório: 60 L/min (40-80 L/min), ou relação I:E (Inspiração/Expiração) de 1:2 a 1:4;
- PEEP: 10 cmH<sub>2</sub>O.

Tabela 4. Volumes correntes calculados conforme o peso predito, em homens e mulheres

| Altura (cm) | Volume corrente: 6 mL/kg do PP<br>(4 a 8 mL/kg do PP) |                        |
|-------------|-------------------------------------------------------|------------------------|
|             | Homens                                                | Mulheres               |
| 140         | <b>230</b> (155 a 310)                                | <b>205</b> (135 a 270) |
| 145         | <b>260</b> (175 a 345)                                | <b>230</b> (155 a 305) |
| 150         | <b>290</b> (190 a 380)                                | <b>255</b> (170 a 340) |
| 155         | <b>315</b> (210 a 420)                                | <b>285</b> (190 a 380) |
| 160         | <b>340</b> (230 a 455)                                | <b>310</b> (210 a 415) |
| 165         | <b>370</b> (245 a 390)                                | <b>340</b> (225 a 450) |
| 170         | <b>395</b> (265 a 530)                                | <b>365</b> (245 a 490) |
| 175         | <b>425</b> (280 a 565)                                | <b>390</b> (260 a 525) |
| 180         | <b>450</b> (300 a 600)                                | <b>420</b> (280 a 560) |
| 185         | <b>480</b> (320 a 640)                                | <b>450</b> (300 a 595) |
| 190         | <b>505</b> (335 a 675)                                | <b>475</b> (315 a 635) |
| 195         | <b>530</b> (355 a 710)                                | <b>500</b> (335 a 670) |
| 200         | <b>560</b> (375 a 745)                                | <b>530</b> (355 a 705) |

PP: peso ideal predito por sexo e altura

Peso predito em homens (kg) =  $50 + 0,91 \times (\text{altura em cm} - 152,4)$

Peso predito em mulheres (kg) =  $45 + 0,91 \times (\text{altura em cm} - 152,4)$

Nessa fase inicial, atentar-se para a pressão arterial, ritmo cardíaco e SpO<sub>2</sub>. É comum a ocorrência de hipotensão arterial logo após o início da VM, em função dos medicamentos usados para a intubação orotraqueal e dos efeitos hemodinâmicos da ventilação com pressão positiva. Para a

correção da hipotensão, pode-se fazer a infusão de cristaloides e/ou, a critério clínico, iniciar vasopressor.

Se a  $SpO_2$  estiver acima de 94%, deve-se reduzir a  $FIO_2$  progressivamente com o objetivo de mantê-la na meta:  $SpO_2$  entre 90% e 94%. Trinta minutos após a estabilização da  $SpO_2$  dentro da meta, deve-se coletar uma gasometria arterial, anotar os parâmetros do ventilador e monitorizar a mecânica respiratória (pressão de pico [Ppico], pressão de platô [Pplat], pressão de distensão [PD] e complacência estática do sistema respiratório [Csr]). A Figura 6 ilustra a monitorização da mecânica respiratória. Os ajustes subsequentes dos parâmetros ventilatórios serão baseados na gasometria e na mecânica respiratória.

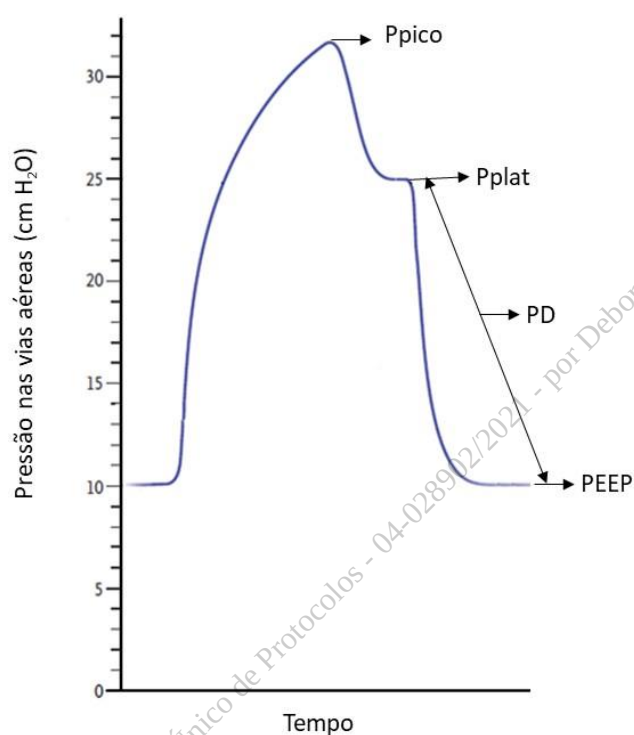


Figura 6. Curva pressão de vias aéreas vs. tempo.

A pressão máxima alcançada no sistema é denominada pressão de pico (Ppico). Fazendo-se uma pausa inspiratória, retira-se o componente resistivo da pressão (passagem do fluxo pela cânula e vias aéreas) e tem-se a pressão de platô (Pplat), que representa a pressão gerada pela acomodação do volume corrente (VC) dentro do sistema respiratório. Para uma monitorização prática, pode-se ajustar uma pausa inspiratória de 0,2 s (ou fazer essa pausa manualmente, por um período de tempo semelhante, em ventiladores que não permitem o ajuste de pausa inspiratória). A pressão de distensão (PD) é a diferença entre a Pplat e a PEEP. Pode-se ainda calcular a complacência do

sistema respiratório (Csr) dividindo-se o VC pela PD.

### 3. Ajustes subsequentes da VM

Nesta fase da VM, os ajustes visam garantir uma gasometria arterial adequada (não necessariamente normal, como discutido a seguir) e uma VM protetora. Posteriormente, com o paciente interagindo com o ventilador, deve-se objetivar também a sincronia paciente-ventilador.

A VM protetora é definida por VC de 6 mL/kg do PP (4 a 8 mL/kg do PP, em função da mecânica respiratória), Pplat  $\leq$  30 cmH<sub>2</sub>O e PD  $\leq$  15 cmH<sub>2</sub>O e deve ser garantida durante toda a VM. Sendo assim, após o ajuste inicial do VC em 6 mL/kg do PP, caso a Pplat esteja  $>$  30 cmH<sub>2</sub>O e/ou a PD esteja  $>$  15 cmH<sub>2</sub>O, ele deverá ser reduzido até um mínimo de 4 mL/kg do PP, para garantir que essas pressões fiquem em níveis protetores. Deve-se tentar compensar a hipoventilação resultante da redução do VC aumentando a f até um máximo de 35/min, com o objetivo de se manter o pH  $>$  7,25. Por outro lado, em pacientes com Pplat e PD em níveis protetores, pode-se aumentar o VC (até o máximo de 8 mL/kg do PP), caso seja necessário, por exemplo, na presença de acidemia grave.

Em relação à oxigenação, os ajustes devem ser feitos segundo a tabela de PEEP-FIO<sub>2</sub> proposta pelo grupo ARDSNet (Figura 7), sempre com o objetivo de manter a SpO<sub>2</sub> entre 90% e 94%. Caso a SpO<sub>2</sub> esteja acima de 94%, deve-se “caminhar na tabela” em direção à esquerda, até os valores de FIO<sub>2</sub> de 40% e PEEP de 8 cmH<sub>2</sub>O, sempre mantendo a VM protetora e a SpO<sub>2</sub> dentro da meta. Durante esse período, que pode levar dias, o paciente deve ser avaliado diariamente quanto à possibilidade de retirada da sedação ou de sua redução para o menor nível capaz de manter o alvo desejado em uma escala de sedação (ex. RASS – *Richmond Agitation-Sedation Scale*). O bloqueio neuromuscular, frequentemente necessário nas primeiras 24 a 48 horas em pacientes com formas graves de insuficiência respiratória por COVID-19, deve ser retirado assim que se conseguir a estabilização dos parâmetros ventilatórios. Com o paciente em níveis mais superficiais de sedação e com estabilidade clínica, pode-se mudar o modo ventilatório para Pressão de Suporte (PSV), com o cuidado de manter os parâmetros ventilatórios protetores (VC entre 4 a 8 mL/kg do PP). Quando o paciente chega a FIO<sub>2</sub> de 40% e PEEP de 8 cmH<sub>2</sub>O, ele deve ser avaliado quanto à possibilidade de ser submetido ao teste de respiração espontânea, que será discutido mais adiante.

Ao contrário, caso a SpO<sub>2</sub> esteja abaixo de 90%, deve-se “caminhar na tabela” em direção à direita, até os valores de FIO<sub>2</sub> de 70% e PEEP de 14 cmH<sub>2</sub>O, sempre mantendo a estratégia protetora e a

SpO<sub>2</sub> dentro da meta. Neste ponto, certamente tem-se um grave comprometimento das trocas gasosas, com PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> < 150 mmHg, que pode ser comprovada por uma gasometria arterial. Algumas estratégias podem melhorar a relação ventilação/perfusão desses pacientes e, conseqüentemente, a PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>. Entre essas estratégias, recomenda-se como primeira opção a ventilação em posição prona. Como alternativas, recomendam-se a mini-titulação da PEEP ou o seguimento da tabela PEEP-FIO<sub>2</sub> (Figura 7). Essas estratégias serão descritas a seguir.

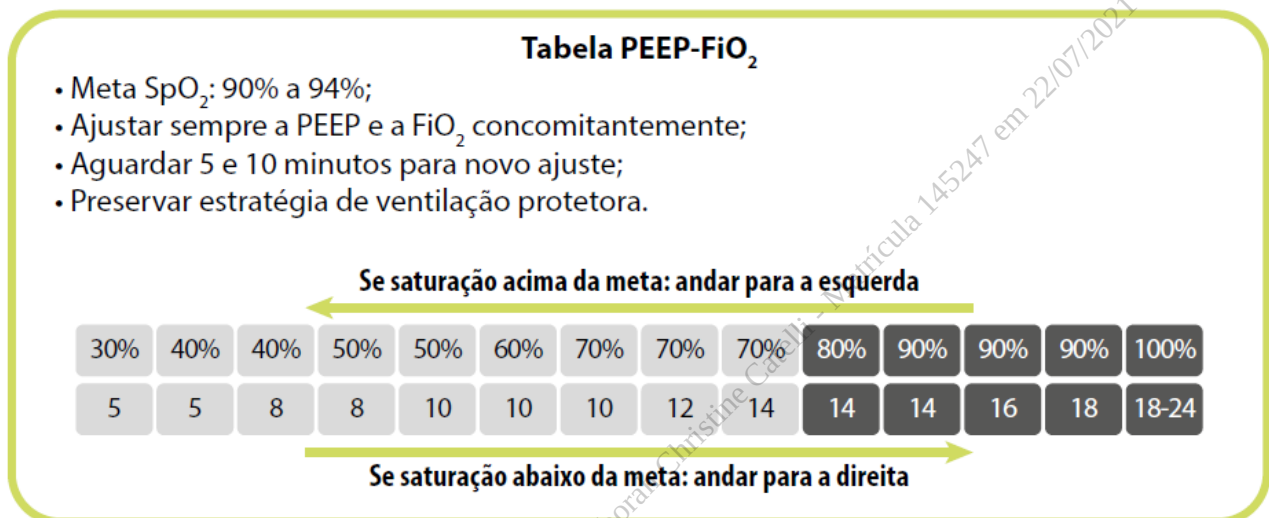


Figura 7. Tabela PEEP-FIO<sub>2</sub>

Um vídeo explicativo sobre o procedimento prona está disponível na plataforma YouTube e pode ser acessado pelo link: <https://www.youtube.com/watch?v=TIU4sdI2jzE>

### 5.3.2. Ventilação Mecânica em Posição Prona

#### 1. Considerações iniciais

A posição prona é uma estratégia comprovadamente eficaz para melhora da oxigenação em pacientes com SDRA de diferentes etiologias, incluindo a COVID-19. Com a mudança de decúbito, as áreas dorsais que se encontravam colapsadas são recrutadas para a ventilação. Geralmente, essas áreas representam um maior volume de alvéolos em comparação com as áreas ventrais, que durante a posição prona ficarão sujeitas ao colapso em função da gravidade.

Além disso, a mudança de posição não interfere com a perfusão pulmonar, que é maior para as áreas dorsais, as quais estarão aeradas durante a posição prona. Como resultado final, a posição prona melhora a relação ventilação/perfusão (V/Q) e, conseqüentemente, a oxigenação.

Outros benefícios da VM em posição prona incluem:

1. ventilação mais homogênea entre as diferentes áreas dos pulmões, o que tem potencial de reduzir a VILI;
2. redução da  $\text{PaCO}_2$  pela melhor V/Q, facilitando a manutenção da VM protetora.

Além desses benefícios fisiológicos, a VM em posição prona está associada à menor mortalidade em pacientes com SDRA com  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  menor que 150 mmHg. Por essas razões, recomendamos a VM em posição prona para pacientes com COVID-19 e que se mantenham com  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$  menor que 150 mmHg, especialmente utilizando  $\text{FIO}_2$  de 70% e PEEP de 14  $\text{cmH}_2\text{O}$  na tabela de PEEP- $\text{FIO}_2$  (Figura 7). Os principais passos envolvidos na VM em posição prona estão representados na Figura 8.



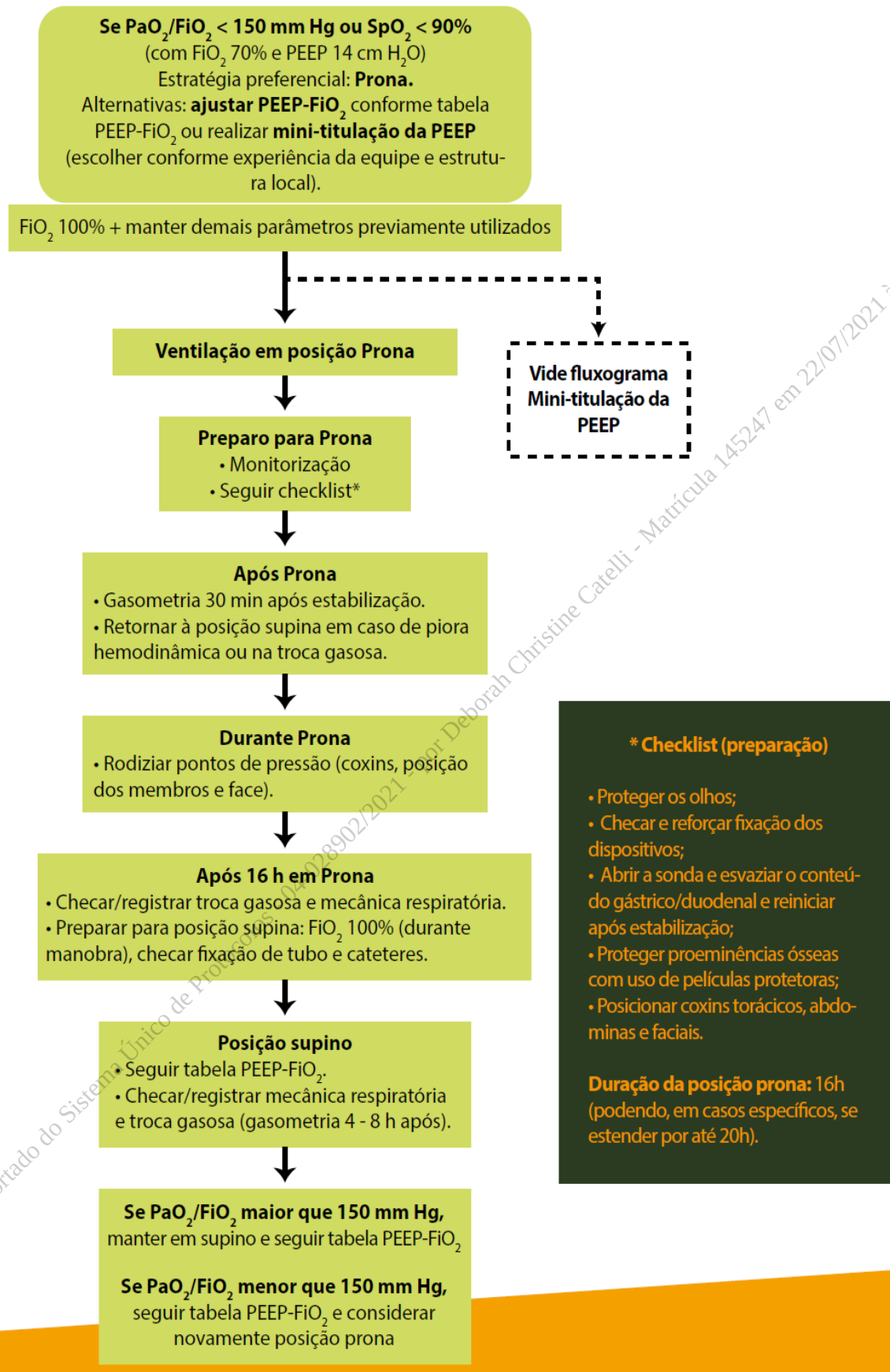


Figura 8. Algoritmo da ventilação em posição prona na COVID-19

## 2. Avaliação pré-pronação

Antes da instituição da posição prona, deve-se verificar se não há contra-indicações para a mesma, quais sejam:

1. Instabilidade hemodinâmica (PAM < 65 mmHg). Neste caso, deve-se primeiro estabilizar o paciente, para depois proná-lo;
2. Dreno torácico em posição anterior com fuga aérea (pode-se considerar recolocar o dreno em posição lateral e posteriormente pronar);
3. Fratura instável de coluna, fêmur ou ossos do quadril;
4. Cirurgia ou trauma facial grave nos últimos 15 dias;
5. Esternotomia nos últimos 15 dias;
6. Pressão Intracraniana (PIC) > 20 mmHg ou pressão de perfusão cerebral < 60 mmHg. Na impossibilidade de monitorização da PIC, a suspeita de hipertensão intracraniana deve ser considerada contraindicação para prona;
7. Paciente gestante: não é contraindicação absoluta, mas requer cuidados especiais para se evitar compressão da parede abdominal, o que pode ser obtido com o uso de coxins adequados. Deve-se garantir o acompanhamento obstétrico para a monitorização fetal.

Optando-se pela ventilação em posição prona, algumas precauções devem ser tomadas antes da realização da manobra em si. São elas:

1. Garantir EPI para toda a equipe: avental, luvas, gorro, proteção facial (face-shield) ou óculos de proteção com fechamento lateral, máscara N95 ou PFF2;
2. Garantir que o paciente encontre-se hemodinamicamente estável (ainda que em uso de vasopressores). Caso contrário, estabilizar o paciente antes de proceder a manobra;
3. Aumentar a FIO<sub>2</sub> para 100% e manter os demais parâmetros ventilatórios;
4. Avaliar a necessidade de aumento da sedação e do uso de bloqueador neuromuscular;
5. Suspende a dieta e abrir a sonda para a drenagem do conteúdo gastroduodenal;
6. Checar a disponibilidade e o adequado funcionamento de dispositivos que possam ser necessários para o tratamento de eventuais complicações: vácuo para aspiração de secreções, bolsa auto-insuflável (tipo AMBU®) ou bolsa com válvula uni-direcional e adaptador com entrada lateral de fonte de oxigênio, material de intubação, “carrinho de emergência”;
7. Garantir o correto posicionamento e fixação do tubo traqueal ou cânula de traqueostomia, a

pressurização de seu balonete (*cuff*) e sua patência, com a aspiração de secreções (usar sistema fechado, se disponível);

8. Checar a posição do ventilador em relação ao leito e a extensão dos circuitos, garantindo que não serão tensionados durante a manobra;

9. Checar a posição das bombas de infusão em relação ao leito e a extensão dos equipos, garantindo que não serão tensionados durante a manobra;

10. Proteger os olhos (hidratar e ocluir), aplicar películas protetoras sobre as proeminências ósseas e preparar os coxins torácicos, abdominais e faciais.

### **3. Manobra de pronação**

Para a realização da manobra são necessários, pelo menos, cinco profissionais (sendo um deles, um médico), definindo-se previamente o papel de cada um deles. O médico deverá se posicionar na cabeceira, ser responsável pelo tubo traqueal (ou traqueostomia) e coordenar a manobra, que compreende os seguintes passos:

1. Posicionar a cabeceira a 0°;
2. Clampear a sonda vesical e colocá-la entre as pernas do paciente. Retirar o transdutor da pressão arterial invasiva (caso existente) e fixá-lo ao corpo do paciente;
3. Na presença de dreno de tórax, um dos cuidadores deverá ficar responsável por ele. Não se deve clampar o dreno, mantendo-o sempre abaixo do nível do tórax drenado;
4. Remover os eletrodos do tórax ou, opcionalmente, reposicioná-los para os membros superiores;
5. Colocar um coxim sobre o tórax e outro sobre a pelve;
6. Posicionar o paciente em prona utilizando-se a manobra do envelope;
7. Com o paciente em prona, checar o posicionamento do tubo traqueal e se a ventilação está adequada (por meio de ausculta pulmonar e verificação das curvas de monitorização);
8. Reposicionar os eletrodos no dorso do paciente;
9. Reposicionar os dispositivos existentes (sonda vesical, drenos, linha arterial, equipos), abrir os que foram clampeados e checar o funcionamento dos mesmos;
10. Lateralizar a cabeça para a direita ou esquerda e posicionar um membro superior ao longo do corpo e o outro elevado a 80° de abdução, com flexão de 90° no cotovelo ("posição do nadador"). Alternar as posições da cabeça e dos membros superiores a cada 2 horas, com cuidado para evitar deslocamento do tubo traqueal ou da cânula de traqueostomia, perdas de acessos vasculares ou desconexões. Cuidado extra com pontos de apoio como olhos, orelha, nariz e mento;

11. Ajustar os coxins sob a face, o tórax, a pelve e as pernas, certificando-se que a parede abdominal esteja livre e que os tornozelos estejam em posição neutra.

#### **4. Durante a VM em posição prona**

Após a pronação, deve-se reduzir a  $FIO_2$ , se possível, com o objetivo de manter a  $SpO_2$  na meta:  $SpO_2$  entre 90% e 94%. Trinta minutos após a estabilização da  $SpO_2$  dentro da meta, deve-se coletar uma gasometria arterial, anotar os parâmetros do ventilador e monitorizar a mecânica respiratória ( $P_{pico}$ ,  $P_{plat}$ ,  $PD$  e  $C_{sr}$ ). Caso a  $P_{plat}$  esteja  $> 30$   $cmH_2O$  e/ou a  $PD$  esteja  $> 15$   $cmH_2O$ , o  $VC$  deverá ser reduzido até um mínimo de 4 mL/kg do PP para garantir que essas pressões fiquem em níveis protetores. Deve-se tentar compensar a hipoventilação resultante da redução do  $VC$  aumentando a  $f$  até um máximo de 35/min, com o objetivo de se manter o  $pH > 7,25$ .

Durante todo o período de prona, a presença de um dos seguintes critérios é indicação de retorno à posição supina:

1. Piora da hipoxemia, caracterizada por queda  $PaO_2/FIO_2$  superior a 30 mmHg em relação ao valor observado na posição supina;
2. Extubação;
3. Obstrução do tubo traqueal;
4. Hemoptise volumosa;
5.  $SpO_2 < 85\%$  por mais de 5 minutos com  $FIO_2$  de 100%;
6. Parada cardíaca (pode-se iniciar as manobras de reanimação ainda em posição prona);
7. Taqui ou bradiarritmia com repercussão hemodinâmica;
8. Pressão Arterial Sistólica (PAS)  $< 60$  mmHg por mais de 5 minutos, a despeito de otimização de vasopressores;
9. Qualquer condição clínica que a equipe assistente identifique como ameaçadora da vida e indique suspensão da posição prona.

Com a VM em prona espera-se melhora na oxigenação, o que pode ocorrer já nas primeiras horas ou mais tardiamente, ao longo do período na posição. Recomenda-se a manutenção da posição prona por 16 horas, as quais podem ser estendidas por até 20 horas em casos específicos (ex. pacientes que pioram a oxigenação para níveis críticos quando são colocados em posição supina).

Durante todo o período em prona os parâmetros de VM protetora devem ser mantidos. Em relação à oxigenação, os ajustes devem ser feitos segundo a tabela PEEP-FIO<sub>2</sub> (Figura 7), sempre com o objetivo de manter a SpO<sub>2</sub> entre 90% e 94%.

Pacientes que não melhoram a oxigenação com a pronação podem se beneficiar da mini-titulação da PEEP, que poderá ser feita com o paciente em posição prona ou após retornar à posição supina.

## **5. Retorno à posição supina**

O retorno à posição supina ocorre após 16 horas (no máximo 20 horas, em situações específicas). A VM protetora deve ser garantida e a oxigenação deve ser mantida dentro da meta (SpO<sub>2</sub> entre 90% e 94%) seguindo as mesmas orientações descritas na seção sobre ventilação mecânica. Após 4 a 8 horas na posição supina, deve-se colher nova gasometria arterial e avaliar a PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>. Caso a PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> estiver menor que 150 mmHg, deve-se retornar o paciente para a posição prona, com os mesmos cuidados já descritos. Caso a PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> estiver maior que 150 mmHg, deve-se manter o paciente na posição supina e seguir os ajustes conforme descrito na seção sobre ventilação mecânica.

Um vídeo explicativo sobre o procedimento de retorno à posição supina está disponível na plataforma YouTube e pode ser acessado pelo link: <https://www.youtube.com/watch?v=TIU4sdI2jzE>

### **5.3.3. Mini-titulação da PEEP**

#### **1. Considerações iniciais**

A titulação da PEEP tem como objetivo recrutar alvéolos para a ventilação sem gerar hiperdistensão pulmonar, melhorando a relação V/Q e, assim, a oxigenação. Ao recrutar alvéolos, a PD gerada pela oferta do VC será menor, o que pode garantir uma VM protetora para um determinado nível de VC e de oxigenação. O termo mini-titulação da PEEP refere-se ao fato de que, durante a manobra de titulação, o nível máximo de PEEP ajustado será de 20 cmH<sub>2</sub>O (25 cmH<sub>2</sub>O em pacientes com IMC acima de 30 kg/m<sup>2</sup>). Em casos de contraindicação à posição prona ou na impossibilidade de sua realização pela equipe responsável pela assistência ao paciente, sugere-se a mini-titulação da PEEP como alternativa à posição prona para pacientes com SpO<sub>2</sub> menor que 90% e já com FIO<sub>2</sub> de 70% e

PEEP de 14 cmH<sub>2</sub>O, conforme ajustes da tabela PEEP-FIO<sub>2</sub> (Figura 7). Entretanto, é importante ressaltar que a mini-titulação da PEEP também requer conhecimento da manobra por parte da equipe que a realizará (composta de, pelo menos, um médico, um fisioterapeuta e um enfermeiro ou técnico de enfermagem) e monitorização rigorosa do paciente, sobretudo pelo risco de instabilidade hemodinâmica. Os principais passos envolvidos na manobra estão representados na Figura 9.

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145247 em 22/07/2021 às 17:20:33



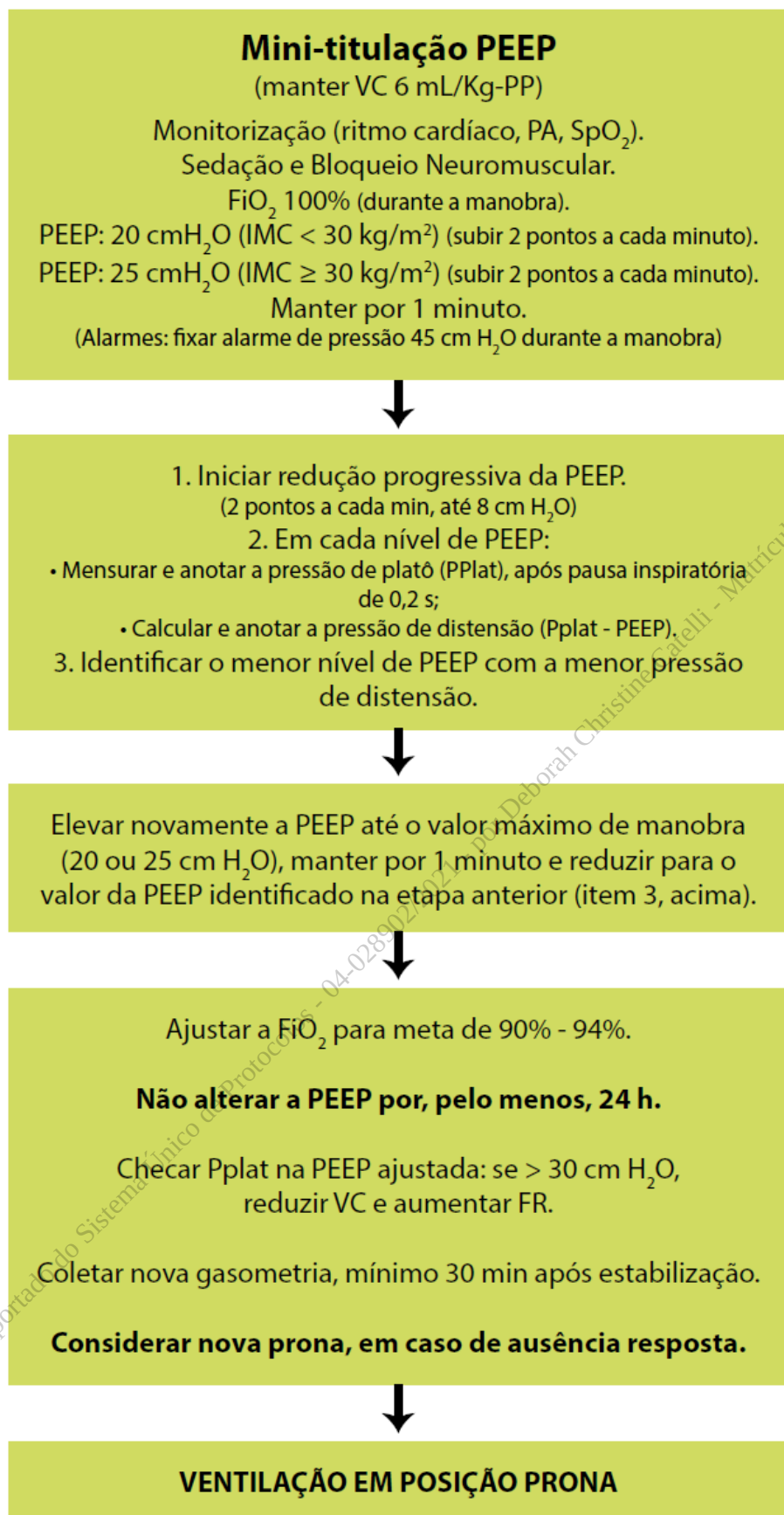


Figura 9. Algoritmo da mini-titulação da PEEP na COVID-19

## 2. A manobra de mini-titulação da PEEP

Para a realização da mini-titulação da PEEP, o paciente deve estar hemodinamicamente estável, com PAM maior ou igual a 65 mmHg (mesmo que em uso de vasopressores). Durante a manobra, a PAM deve ser monitorada, assim como o ritmo cardíaco e a SpO<sub>2</sub>. Para que os parâmetros medidos durante a titulação sejam fidedignos, o paciente deve estar sedado e, se necessário, sob bloqueio neuromuscular.

Recomenda-se que a manobra seja realizada no modo Volume-Controlado (VCV), com VC de 6 mL/kg do PP e com a FIO<sub>2</sub> de 100%. Como será necessária a medida da Pplat para a escolha da PEEP, deve-se ajustar uma pausa inspiratória de 0,2 s. Nos ventiladores em que este ajuste não for possível, a pausa deverá ser feita de forma manual nos momentos apropriados. Os demais parâmetros ventilatórios devem ser mantidos inalterados em relação aos que vinham sendo ajustados. Durante a manobra, o alarme de pico de pressão deve ser ajustado em 45 cmH<sub>2</sub>O para evitar a ocorrência de barotrauma.

A manobra de mini-titulação da PEEP pode ser dividida em duas fases: uma de subida e outra de descida da PEEP.

### Fase de subida

A partir do valor de 14 cmH<sub>2</sub>O, a PEEP deve ser elevada de 2 em 2 cmH<sub>2</sub>O, até 20 cmH<sub>2</sub>O (em pacientes com IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> deve-se subir até 25 cmH<sub>2</sub>O). Em cada nível de subida da PEEP, ela deve ser mantida por 1 min.

### Fase de descida

A partir do valor máximo alcançado na fase de subida, deve-se reduzir a PEEP de 2 em 2 cmH<sub>2</sub>O, no máximo até 8 cmH<sub>2</sub>O, permanecendo por 1 min em cada um dos níveis. Ao final de cada minuto em cada nível de PEEP, deve-se medir e anotar a Pplat após pausa de 0,2 s. Ao final dessa fase, calcula-se a PD (Pplat – PEEP) de cada nível de PEEP. Por essa titulação, a melhor PEEP é aquela que se associa à menor PD, pois isso representa a maior Csr (como o VC é fixo e  $Csr = VC / PD$ , a menor PD representa a maior Csr). Caso a menor PD se repita em mais de um nível de PEEP, a menor PEEP deve ser a escolhida.

Escolhida a PEEP pela mini-titulação, deve-se novamente elevar a PEEP progressivamente até 20 cmH<sub>2</sub>O (ou 25 cmH<sub>2</sub>O, no caso de IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) e, a seguir, ajustar a PEEP diretamente para o valor titulado. Ajustada a PEEP, ela deve ser mantida por, pelo menos, 24 horas. Nesse período, se a SpO<sub>2</sub> estiver acima de 94%, deve-se reduzir a FIO<sub>2</sub>, sem reduzir a PEEP titulada. Por outro lado, caso não haja melhora da oxigenação após o ajuste da PEEP titulada e a PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> permanecer menor que 150 mmHg, pode-se reconsiderar a VM em posição prona, salvo contraindicações, ou caminhar à direita na tabela PEEP-FIO<sub>2</sub> (Figura 7). Após titulada a PEEP, deve-se evitar ao máximo desconexões do circuito, para evitar despressurizações. A aspiração de secreções deve ser feita idealmente com sistemas fechados.

Um vídeo explicativo sobre a mini titulação da PEEP está disponível na plataforma YouTube e pode ser acessado pelo link: [https://www.youtube.com/watch?v=mV\\_AJiKTeWU](https://www.youtube.com/watch?v=mV_AJiKTeWU)

#### 5.3.4. Manobras de resgate de pacientes em hipoxemia refratária

##### 1. Considerações iniciais

Alguns pacientes com formas graves de SDRA por COVID-19 apresentam hipoxemia refratária à otimização da VM conforme os passos descritos anteriormente. Nesses casos, medidas de resgate estão indicadas, tais como oxigenação por membrana extra-corpórea (ECMO, do inglês *extracorporeal membrane oxygenation*), recrutamento alveolar e óxido nítrico inalatório (iNO, do inglês *inhaled nitric oxide*). ECMO e iNO são recursos restritos a centros específicos, que dispõem de infra-estrutura adequada e equipe treinada para executá-los de forma correta. O recrutamento alveolar, embora não exija equipamentos específicos, requer equipe treinada para que a manobra seja conduzida de forma segura.

Em relação à ECMO, cabe ressaltar que se trata de uma terapêutica de suporte temporário que, portanto, deve ser restrita aos pacientes com potencial reversibilidade da insuficiência respiratória e de outras eventuais falências orgânicas. Considerando-se as limitações e complexidade envolvidas (equipamentos e recursos humanos treinados e experientes), sugere-se que sua utilização seja restrita aos centros de referência, mediante avaliação rigorosa de critérios específicos.

## 2. Critérios para uso da ECMO

### Critérios obrigatórios:

- Intubação traqueal e VM protetora e otimizada por tempo inferior a 7 dias;
- Doença pulmonar de início agudo;
- Infiltrado pulmonar bilateral;
- Possibilidade de reversão da lesão pulmonar.

### Critérios complementares (paciente deve apresentar pelo menos, um desses critérios):

Relação  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 50$  mmHg com  $\text{FIO}_2 = 1$ , por pelo menos 1 hora, apesar da realização de manobras de resgate (posição prona, recrutamento alveolar, óxido nítrico, se disponível);

- Relação  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 50$  mmHg com  $\text{FIO}_2 \geq 0,8$  por pelo menos 3 horas, apesar da realização de manobras de resgate;
- Relação  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 80$  mmHg com  $\text{FIO}_2 \geq 0,8$  por pelo menos 6 horas, apesar da realização de manobras de resgate;
- Hipercapnia ( $\text{PaCO}_2 \geq 60$  mmHg) com manutenção do pH  $\leq 7,20$  e BE (base excess)  $> -5$ :

o  $f \geq 35/\text{minuto}$  e

o Necessidade de  $\text{Pplat} \geq 30$  cmH<sub>2</sub>O para obter um volume  $> 4$  mL/kg do PP.

### Critérios de exclusão:

- Paciente com escala de performance ECOG (do inglês, *Eastern Cooperative Oncology Group*)  $>1$ ;
- Coma sem sedativos após PCR;
- Pacientes pneumopatas crônicos em uso domiciliar de O<sub>2</sub>, assistência ventilatória não invasiva ou retentores de CO<sub>2</sub>;
- Doença crônica não pulmonar limitante.

Quando identificado um paciente que preencha os critérios acima, um centro de referência deverá ser contactado.

### 5.3.5. Retirada da ventilação mecânica

#### 1. Considerações iniciais

Embora fundamental no tratamento de suporte de pacientes com formas graves de insuficiência respiratória, a VM pode associar-se a complicações, cujos riscos de ocorrência correlacionam-se com a duração do suporte ventilatório. Pacientes em VM devem ser avaliados diariamente, de forma sistemática, quanto à possibilidade de retirada da VM. Essa avaliação está associada à menor duração da VM e à menor ocorrência de suas complicações. Além disso, a condução correta da retirada da VM reduz o risco de reintubação, evento associado a pior prognóstico para o paciente.

Os passos importantes da retirada da VM são: critérios para indicar a realização do Teste de Respiração Espontânea (TRE), realização do TRE, extubação e período pós-extubação. Eles estão ilustrados na Figura 10.

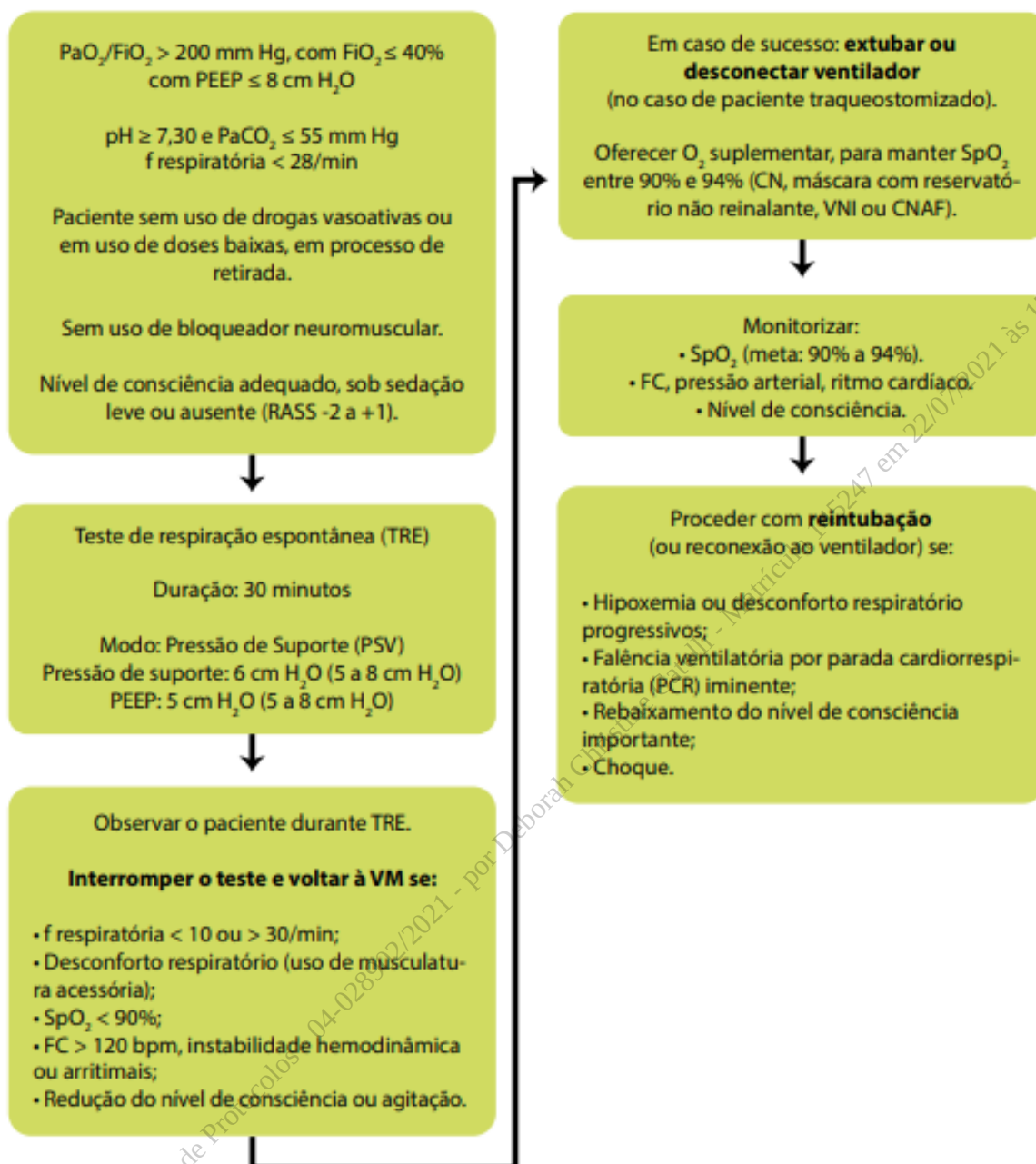


Figura 10. Algoritmo da retirada da ventilação mecânica na COVID-19

## 2. Critérios para realização do teste de respiração espontânea (TRE)

São critérios que indicam aptidão para o início do desmame:

- Controle da causa da falência respiratória (neste caso, a pneumonia por COVID-19 e, eventualmente, complicações associadas);
- Oxigenação adequada:  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 > 200 \text{ mmHg}$ , com  $\text{FIO}_2 \leq 40\%$  e  $\text{PEEP} \leq 8 \text{ cmH}_2\text{O}$ ;



- Ventilação adequada:  $f \leq 28/\text{min}$ ,  $\text{pH} \geq 7,30$  e  $\text{PaCO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$ ;
- Hemodinâmica estável, com vasopressores ausentes ou em baixas doses, sem arritmias, com boa perfusão tecidual;
- Nível de consciência adequado, com sedativos ausentes ou em baixas doses (RASS -2 a +1);
- Ausência de distúrbios eletrolíticos graves;
- Tosse eficaz, sem necessidade de aspiração de secreção frequente;
- Ausência de programação de procedimento sob sedação ou anestesia nas próximas 24 horas.

Se todos os critérios estiverem presentes, o paciente está apto a ser submetido ao TRE.

### 3. Teste de respiração espontânea

O TRE constitui-se em um período pré-definido de tempo no qual o paciente deverá respirar espontaneamente, com um suporte ventilatório mínimo, sendo monitorado quanto à ocorrência ou não de sinais de incapacidade de manter essa respiração de forma satisfatória. Trata-se de um teste diagnóstico, que tenta prever o sucesso da retirada da VM (quando o paciente passa no teste).

O TRE deve ser feito com os seguintes parâmetros:

- Modo ventilatório: pressão de suporte (PSV). O tubo T não deve ser usado em pacientes com COVID-19, pelo maior risco de contaminação do ambiente com o vírus;
- Tempo de duração: 30 minutos;
- Pressão de suporte: 6  $\text{cmH}_2\text{O}$  (5 a 8  $\text{cmH}_2\text{O}$ );
- PEEP: 5  $\text{cmH}_2\text{O}$  (5 a 8  $\text{cmH}_2\text{O}$ );
- $\text{FIO}_2$  : manter a que estava em uso.

Durante os 30 minutos de teste, o paciente deve ser monitorado e a presença de um sinal de falha no TRE é indicativo para sua suspensão. Os critérios de falha são:

- $\text{SpO}_2 < 90\%$ ;
- $f < 10/\text{min}$  ou  $> 30/\text{min}$ ;
- Desconforto respiratório, com utilização de musculatura acessória;
- $\text{FC} > 120 \text{ bpm}$ , arritmias cardíacas ou instabilidade hemodinâmica;
- Redução do nível de consciência ou agitação.

Se o paciente falhar no TRE, ele deve ser retornado para o menor suporte ventilatório que o mantenha confortável, no modo escolhido pela equipe (PSV, PCV, VCV ou outro). O próximo TRE deve ser feito após 24 horas, mas nesse período o suporte ventilatório pode ser reduzido, se possível, preferencialmente em modo espontâneo (PSV), sempre mantendo a VM protetora, a oxigenação dentro da meta ( $SpO_2$  entre 90% e 94%) e o paciente confortável e sem assincronias. Deve-se ainda tentar identificar possíveis causas para a falha no TRE e tratá-las. Entre as causas mais frequentes de falha estão:

- Falência cardíaca esquerda;
- Sobrecarga de volume;
- Sobrecarga de trabalho ventilatório por não resolução do quadro pulmonar ou pela presença de complicações (ex. pneumonia associada à VM, traqueobronquite associada à VM, VILI, edema pulmonar, derrame pleural, broncoespasmo, barotrauma);
- Sedação e bloqueio neuromuscular residuais;
- Fraqueza muscular (neuromiopatia do paciente crítico);
- Distúrbios metabólicos e eletrolíticos;
- Delirium.

#### 4. Extubação

Uma vez decidida a extubação, todos os seguintes passos devem ser observados:

- Garantir EPI para toda a equipe: avental, luvas, gorro, proteção facial (*face-shield*) ou óculos de proteção com fechamento lateral, máscara N95 ou PFF2;
- Garantir que todo material necessário para uma eventual reintubação esteja disponível para um rápido preparo;
- Posicionar o paciente (semi-sentado);
- Aspirar o tubo traqueal e a cavidade oral;
- Retirar a fixação do tubo traqueal;
- Desinsuflar o balonete (*cuff*), pedir ao paciente que exale e, durante a exalação, remover o tubo;
- Após a extubação, aspirar novamente a cavidade oral.

## 5. Período pós-extubação

Após a extubação, o paciente deve receber suplementação de oxigênio em fluxo suficiente para manter a SpO<sub>2</sub> entre 90% e 94%. Ele deve ser monitorado rigorosamente, sendo que os mesmos critérios adotados para definir falha no TRE indicam necessidade de reintubação. Deve-se atentar para sinais de obstrução das vias aéreas superiores, que, caso não respondam às medidas iniciais de tratamento, indicam reintubação do paciente.

Na presença de: idade superior a 65 anos; doença pulmonar ou cardíaca prévia; obesidade; múltiplas falhas no TRE ou falha prévia na extubação; VM por mais de sete dias, há maior risco de falha da extubação. Nesses casos, sugerem-se períodos de VNI ou uso de CNAF de forma preventiva.

Por outro lado, pacientes que desenvolvem insuficiência respiratória dentro de 48 horas após a extubação devem ser re-intubados, visto que a tentativa de se evitar a intubação por meio de VNI e/ou CNAF pode retardar o procedimento e piorar o prognóstico do paciente.

As indicações de traqueostomia são similares àquelas em pacientes que não tenham COVID-19. Como pacientes com COVID-19 frequentemente permanecem em VM por períodos mais prolongados, a traqueostomia pode ser considerada a partir da terceira semana (a partir do 14º dia).

## Referências

Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. Crit Care Med. 2021 Mar 1;49(3):e219-e234.

Associação de Medicina Intensiva Brasileira. Guia AMIB para Orientações no Manejo do Paciente com Insuficiência Respiratória por COVID-19. 25 de março de 2021. [Acesso em 02 maio 2021]. Disponível em: [https:// www.amib.org.br/covid-19/guia-amib-para-orientacoes-no-manejo-do-paciente-com-insuficiencia-respiratoria-por-covid-19/](https://www.amib.org.br/covid-19/guia-amib-para-orientacoes-no-manejo-do-paciente-com-insuficiencia-respiratoria-por-covid-19/).

Barbas CS, Isola AM, Farias AM et al. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part I. Rev Bras Ter Intensiva. 2014 Apr-Jun;26(2):89-121.

Barbas CS, Isola AM, Farias AM et al. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part 2. J Bras Pneumol. 2014 Oct;40(5):458-86.

National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. [Acesso em 4 maio 2021]. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>

Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2017 May 1;195(9):1253-1263.

Girard TD, Alhazzani W, Kress JP et al. An Official American Thoracic Society/American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline: Liberation from Mechanical Ventilation in Critically Ill Adults. Rehabilitation Protocols, Ventilator Liberation Protocols, and Cuff Leak Tests. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Jan 1;195(1):120-133.

World Health Organization. Clinical management Clinical management: Living guidance COVID-19, 25 January 2021. World Health Organization; 2021. 81 p. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338882>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pandemia causada pelo SARS-CoV-2 impactou os sistemas de saúde, desafiando a oferta oportuna de serviços de saúde adequados. Nesse contexto, este documento apresenta orientações-chave sobre o uso racional de tecnologias e alternativas terapêuticas invasivas e não invasivas para o cuidado hospitalar. Os objetivos do capítulo 1 destas Diretrizes são orientar os profissionais de saúde quanto às técnicas e práticas de cuidado ao paciente com insuficiência respiratória aguda por COVID-19. São detalhados os recursos necessários e o passo a passo das estratégias para o manejo dos pacientes que necessitam de oxigenoterapia, e cuidados semi-intensivos e intensivos. Com base no conhecimento atual, sugere-se que as orientações apresentadas sejam implementadas considerando os recursos disponíveis e a clínica do paciente. Equipamentos de proteção individual, o treinamento da equipe multiprofissional de saúde e o monitoramento contínuo dos pacientes são fundamentais para que as intervenções sejam seguras e efetivas. À luz de novas evidências científicas, as orientações devem ser aprimoradas.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Clinical management Clinical management: Living guidance COVID-19, 25 January 2021. World Health Organization; 2021. 81 p. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338882>
2. World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. 2020 [Acesso em 8 maio 2021]. Disponível em: [https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico especial: Doença pelo Coronavírus COVID-19. Semana Epidemiológica 15 (11/4 a 17/4/2021). Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde; 2021.
4. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. 2020 [Acesso em 8 maio 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
5. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [Acesso em 8 maio 2021]. Disponível em: <https://covid19.who.int/>
6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323(13):1239–1242.
7. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. [Acesso em 8 maio 2021]. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
8. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the



first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. Lancet Respir Med. 2021;9(4):407–18.

9. Azoulay E, De Waele J, Ferrer R, Staudinger T, Borkowska M, Povoia P, et al. International variation in the management of severe COVID-19 patients. Crit Care. 2020;24(1):1–7.

10. World Health Organization. WHO Handbook for guideline development. 2ª Edição. Geneva: World Health Organization; 2014. 1–167 p.

11. Nasa P, Azoulay E, Khanna AK, Jain R, Gupta S, Javeri Y, et al. Expert consensus statements for the management of COVID-19-related acute respiratory failure using a Delphi method. Crit Care. 2021;25(1):106.

12. Ammar MA, Sacha GL, Welch SC, et al. Sedation, Analgesia, and Paralysis in COVID-19 Patients in the Setting of Drug Shortages. Journal of Intensive Care Medicine. 2021;36(2):157-174.

13. Karamchandani, K., Dalal, R., Patel, J. et al (No prelo). Challenges in Sedation Management in Critically Ill Patients with COVID-19: a Brief Review. Curr Anesthesiol Rep (2021).

14. Barbas CS, Isola AM, Farias AM et al. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part I. Rev Bras Ter Intensiva. 2014 Apr-Jun;26(2):89-121.

15. Barbas CS, Isola AM, Farias AM et al. Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part 2. J Bras Pneumol. 2014 Oct;40(5):458-86.

16. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2017 May 1;195(9):1253-1263.

17. Girard TD, Alhazzani W, Kress JP et al. An Official American Thoracic Society/American College of Chest Physicians Clinical Practice Guideline: Liberation from Mechanical Ventilation in Critically Ill Adults. Rehabilitation Protocols, Ventilator Liberation Protocols, and Cuff Leak Tests. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Jan 1;195(1):120-133.

18. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. Crit Care Med. 2021 Mar 1;49(3):e219-e234.

19. National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. 2020 [version 37]. [Acesso em 2 abril 2021]. Disponível em: <https://covid19evidence.net.au/>.

20. Associação de Medicina Intensiva Brasileira. Guia AMIB para Orientações no Manejo do Paciente com Insuficiência Respiratória por COVID-19. 25 de março de 2021. [Acesso em 2 abril 2021]. Disponível em: <https://www.amib.org.br/covid-19/guia-amib-para-orientacoes-no-manejo-do-paciente-com-insuficiencia-respiratoria-por-covid-19/>.

21. Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE), Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA), Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde (SBRAFH), Instituto para Prática Seguras no Uso de Medicamentos (ISMP). Orientações sobre o manejo de medicamentos analgésicos, sedativos e bloqueadores neuromusculares para intubação traqueal, manutenção de pacientes em ventilação mecânica e anestesia em situações de escassez no contexto da pandemia Covid-19. Disponível em: [https://www.amib.org.br/fileadmin/user\\_upload/amib/2021/marco/22/Orientac\\_\\_o\\_\\_es\\_sobre\\_manejo\\_de\\_medicamentos\\_no\\_contexto\\_da\\_pandemia\\_COVID-19\\_210321.pdf](https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2021/marco/22/Orientac__o__es_sobre_manejo_de_medicamentos_no_contexto_da_pandemia_COVID-19_210321.pdf)

22. Amaral PV, Rocha TAH, Barbosa ACQ, Lein A, Vissoci JRN. Spatially balanced provision of health equipment: A cross-sectional study oriented to the identification of challenges to access promotion. Int J Equity Health. 2017;16(1):1–13.

23. Ministério da Saúde. Orientações sobre a otimização do uso de oxigênio e suporte ventilatório em pacientes graves com COVID-19. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/recomendacoes/orientacoes-sobre-otimizacao-do-uso-de-oxigenio-e-suporte-ventilatorio-em-pacientes-graves-com-covid-19/@@download/file/Orienta%C3%A7%C3%B5es%20sobre%20otimiza%C3%A7%C3%A3o%20do%20uso%20de%20oxig%C3%AAnio%20e%20suporte%20ventilat%C3%B3rio%20em%20pacientes%20graves%20com%20Covid-19.pdf>

24. Ministério da Saúde. Orientações sobre a intubação orotraqueal em pacientes com COVID-19. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/publicacoes-tecnicas/recomendacoes/orientacoes-sobre-intubacao-orotraqueal-em-pacientes-com-covid-19>

25. Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). Orientações sobre a intubação orotraqueal em pacientes com COVID-19. Disponível em: [https://www.amib.org.br/fileadmin/user\\_upload/amib/2021/maio/04/Orientacoes\\_sobre\\_intubacao\\_orotraqueal\\_em\\_pacientes\\_com\\_Covid-19\\_\\_3\\_.pdf](https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2021/maio/04/Orientacoes_sobre_intubacao_orotraqueal_em_pacientes_com_Covid-19__3_.pdf)

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145247 em 22/07/2021 às 17:20:33

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145247 em 22/07/2021 às 17:20:33



# Relatório de **recomendação**

Maio/2021

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

## Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Farmacológico

**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 Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Farmacológico

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catei - Matrícula 445247 em 22/07/2021 às 17:20:33

Brasília – DF

2021



2021 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 da Conitec.

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 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:<http://conitec.gov.br/>

E-mail:[conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145247 em 22/07/2021 às 17:20:33

## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e

análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

## APRESENTAÇÃO

As Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 têm como principal objetivo contribuir para sistematizar e padronizar os procedimentos terapêuticos destinados aos pacientes com COVID-19, entendendo que a sua disponibilização e implementação, podem favorecer a redução da morbimortalidade.

Estas Diretrizes, coordenada pelo Ministério da Saúde (MS), reuniu esforços de diversos especialistas e representantes de sociedades médicas, além de metodologistas e colaboradores. O documento foi elaborado a partir de evidências científicas diretas e indiretas, e diretrizes nacionais e internacionais sobre o tema, contextualizadas pela experiência clínica dos especialistas envolvidos.

O Capítulo 2 destas Diretrizes objetiva orientar a prática clínica do tratamento farmacológico de pacientes hospitalizados com COVID-19, assegurando tratamento adequado à população e reduzindo a variabilidade nas condutas tomadas, à luz das evidências atualmente disponíveis. O presente documento é aplicável a serviços de saúde, públicos ou privados, que prestam atendimento hospitalar a pacientes com COVID-19.

Espera-se que essa publicação, que seguiu os parâmetros da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC/MS), seja efetivamente implementada no SUS e sirva de referência em todas as unidades da rede assistencial do SUS.

## DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros do Plenário da Conitec presentes na 5ª reunião extraordinária da Conitec, realizada nos dias 12 e 13 de maio de 2021, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação destas Diretrizes.

## ANEXO

### Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19

#### Capítulo 2: Tratamento farmacológico hospitalar de pacientes com COVID-19

##### 1. INTRODUÇÃO

A doença do coronavírus 19 (COVID-19) é uma síndrome respiratória aguda grave causada pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2), identificado pela primeira vez em Wuhan, China, em dezembro de 2019. Com a escalada global de novos casos, em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) decretou o surto pelo novo coronavírus uma Emergência em Saúde Pública de Interesse Internacional.<sup>1</sup> No Brasil, o primeiro caso confirmado de COVID-19 foi notificado ao Ministério da Saúde (MS) em 26 de fevereiro de 2020.<sup>2</sup> Em 11 de março de 2020, a OMS declarou a COVID-19 como uma pandemia.<sup>3</sup> Desde então, a COVID-19 tornou-se uma preocupação mundial, exigindo esforços globais para a sua prevenção e controle.

No mundo, até 6 de maio de 2021, a OMS havia relatado mais de 155 milhões de casos confirmados e mais de 3 milhões de óbitos por COVID-19.<sup>4</sup> No Brasil, até 17 de abril de 2021, 13.900.091 casos e 371.678 óbitos por COVID-19 foram confirmados, sendo estimada uma taxa de incidência acumulada de 6.564,2 casos por 100 mil habitantes, e uma taxa de mortalidade acumulada de 175,5 óbitos por 100 mil habitantes.<sup>2</sup>

Na maioria dos casos, as pessoas com COVID-19 desenvolvem um quadro clínico leve da doença, com sintomas como febre, tosse seca e fadiga, de resolução autolimitada. Entretanto, cerca de 14% dos casos de COVID-19 evoluem para quadros graves da doença podendo necessitar de oxigenoterapia ou hospitalização, e 5% requerem atendimento em Unidade de Terapia Intensiva (UTI).<sup>5</sup> Pacientes com COVID-19 que necessitam de internação em UTI por insuficiência respiratória aguda determinada por pneumonia viral, geralmente apresentam aumento da frequência respiratória e hipoxemia, podendo evoluir para sepse e choque séptico, falência de múltiplos órgãos, incluindo lesão renal aguda e lesão cardíaca.<sup>6</sup>

Dada a alta morbimortalidade por COVID-19 em um curto período de tempo, os sistemas de saúde de todo o mundo enfrentam o desafio de se reorganizar para atender as demandas impostas pela pandemia. Somam-se a isso as incertezas e a variabilidade na prática clínica,<sup>7</sup> para as quais as evidências científicas não evoluem ao mesmo tempo que as necessidades de saúde exigem. Portanto, torna-se necessário organizar os serviços e preparar os profissionais de saúde para garantir que os pacientes sejam acompanhados de forma oportuna, promovendo o alcance de melhores resultados clínicos.

O Capítulo 2 destas Diretrizes objetiva orientar a prática clínica quanto ao tratamento medicamentoso hospitalar de pacientes com Covid-19. O presente documento é aplicável a serviços de saúde, públicos ou privados, que prestam atendimento hospitalar a pacientes com COVID-19.

## 2. METODOLOGIA

A presente diretriz seguiu o método de elaboração de diretrizes rápidas, tomado por base a adoção e/ou a adaptação de recomendações a partir de diretrizes internacionais existentes, acompanhado do desenvolvimento de buscas adicionais por estudos primários e novas recomendações sempre que necessário (GRADE Adolopment).<sup>8,9</sup>

Para identificar as questões clínicas de interesse foram revisadas as tecnologias avaliadas em oito diretrizes nacionais e internacionais para o tratamento da COVID-19, sendo selecionadas as tecnologias avaliadas por pelo menos 50% das diretrizes, acrescidas de questões sobre intervenções de interesse no contexto nacional devido à alta variabilidade na prática. Além desses documentos, duas diretrizes de sociedades médicas também foram consideradas para intervenções específicas. As seguintes tecnologias foram avaliadas: corticoesteroides, anticoagulantes, antimicrobianos, tocilizumabe, cloroquina e hidroxiclороquina, azitromicina, casirivimabe associada ao imdevimabe, rendesivir, plasma convalescente, ivermectina, colchicina e lopinavir/ritonavir. O processo de síntese das evidências está descrito detalhadamente no Apêndice I.

Foram extraídas as recomendações, os perfis de evidências e os domínios GRADE das tabelas de



evidência para decisão através da plataforma e-Covid – RecMap, sendo avaliados os documentos originais sempre que necessário.<sup>10 11</sup>. Para o desenvolvimento das recomendações foi considerada a evidência para benefícios e riscos, qualidade da evidência, custos e utilização de recursos, viabilidade de implementação e aspectos relacionados a equidade, valores e preferências dos pacientes e aceitabilidade. Para a avaliação da qualidade da evidência e a graduação da força das recomendações foram adotadas as avaliações das evidências de acordo com o GRADE realizado pelas demais diretrizes, sendo sempre optado pelo documento mais recente que adequadamente respondia a questão de interesse. No Apêndice I apresentamos os níveis de evidência e graus de recomendação, acompanhados de sua interpretação.<sup>12 13</sup> As diretrizes utilizadas no processo de adaptação foram:

- Organização Mundial da Saúde - OMS: *“Therapeutics and COVID-19 – living guideline”* (março de 2021);<sup>6</sup>
- Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce: *“Caring for people with COVID-19 - Supporting Australia’s healthcare professionals with continually updated, evidence-based clinical guidelines”* (abril de 2021);<sup>14</sup>
- Infectious Diseases Society of America – IDSA: *“Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19”* (abril de 2021);<sup>15</sup>
- Associação de Medicina Intensiva Brasileira - AMIB, Sociedade Brasileira de Infectologia - SBI e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT: *“Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia”* (junho de 2020);<sup>16</sup>
- National Institute for Health and Care Excellence – NICE: *“COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19”* (março de 2021);<sup>17</sup>
- National Institutes of Health – NIH: *“COVID-19 Treatment Guidelines”* (abril de 2021);<sup>18</sup>
- Society of Critical Care Medicine / Surviving Sepsis Campaign – SCCM/SCC: *“Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update”* (março de 2021);<sup>19</sup>
- European Respiratory Society living guideline – ERS: *“Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline”* (abril de 2021);<sup>20</sup>

- American Society of Hematology – ASH: “*ASH Guidelines on Use of Anticoagulation in Patients with COVID-19*” (outubro de 2020);<sup>21</sup>
- European League Against Rheumatism – EULAR: “*EULAR points to consider on pathophysiology and use of immunomodulatory therapies in COVID-19*” (janeiro de 2021);<sup>22</sup>

Ademais, o grupo desenvolvedor desta diretriz foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITIS/SCTIE/MS). O painel de especialistas incluiu médicos intensivistas, médicos internistas, médico emergencista, cirurgião vascular e endovascular, infectologistas, reumatologistas, pneumologistas, farmacêuticos e representantes do Ministério da Saúde, universidades, hospitais de excelência e sociedades médicas. As seguintes sociedades médicas participaram do desenvolvimento da presente diretriz, endossando suas recomendações:

- Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE);
- Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB);
- Associação Médica Brasileira (AMB);
- Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular (SBACV);
- Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI);
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT);
- Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR).

Entre o fim de março e início maio de 2021, o Comitê Gestor organizou sete encontros virtuais por videoconferência com os especialistas para elaborar e discutir as orientações, até a obtenção de um consenso. Os membros do Comitê Gestor e metodologistas não interferiram na elaboração das orientações dos especialistas.

### **3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)**

- B34.2 Infecção por coronavírus de localização não especificada
- U04 Síndrome respiratória aguda grave
- U04.9 Síndrome respiratória aguda grave, não especificada

- U07.1 COVID -19, vírus identificado
- U07.2 COVID-19, vírus não identificado

## 4. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

### 4.1. Critérios de inclusão

Estão contemplados nestas Diretrizes Brasileiras adultos, de ambos os sexos, em tratamento em instituições de saúde, com suspeita clínica ou diagnóstico confirmado de infecção pelo SARS-CoV-2.

### 4.2. Critérios de exclusão

As presentes Diretrizes Brasileiras não abrangem gestantes e pacientes em tratamento ambulatorial ou domiciliar.

## 5. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Acredita-se que dois processos principais conduzem a patogênese da COVID-19. No início do curso clínico, a doença é causada principalmente pela replicação do SARS-CoV-2. Mais tardiamente, a doença parece ser impulsionada por uma resposta imune e inflamatória desregulada ao SARS-CoV-2 que leva a danos teciduais. Com base nesse entendimento, prevê-se que as terapias antivirais teriam o maior efeito no início do curso da doença, enquanto as terapias imunossupressoras / antiinflamatórias provavelmente seriam mais benéficas nos estágios posteriores da COVID-19.<sup>18</sup>

Poucas terapias farmacológicas mostraram-se eficazes no tratamento da COVID-19, em pacientes hospitalizados, em especial agindo na resposta imunomodulatória. À exceção de corticoesteróides e do tocilizumabe, ambos em pacientes com uso de oxigênio suplementar, não há outras terapias que mostraram benefício na prevenção de desfechos clinicamente relevantes como mortalidade e evolução para ventilação mecânica. Algum benefício marginal pode ser

obtido com o uso de rendesivir, contudo seu alto custo, baixa experiência de uso e incertezas em relação à efetividade não justificam seu uso de rotina. Da mesma forma, há incertezas sobre o benefício do uso de anticoagulação terapêutica, que, acrescidos do aumento definido no risco de sangramento, impedem que a mesma seja indicada de rotina, devendo ser utilizado em dose de profilaxia para tromboembolismo venoso. Por sua vez, antimicrobianos devem ser utilizados somente na presença ou suspeita de infecção bacteriana associada, não devendo ser utilizado de rotina no paciente com COVID-19.

Dessa forma, as seguintes terapias estão indicadas no tratamento do paciente hospitalizado com COVID-19:

- Anticoagulantes em dose de profilaxia para tromboembolismo venoso, sendo o uso preferencial de heparina não fracionada, na dose de 5.000 UI, SC 8/8h, enquanto o paciente estiver hospitalizado (ver Erro! Fonte de referência não encontrada.Tabela 1 para ajustes para peso e função renal);
- Corticoesteroides nos pacientes com uso de O<sub>2</sub> suplementar, sendo o uso preferencial de dexametasona IV ou VO, na dose de 6 mg/dia, por 10 dias.

Adicionalmente:

- O uso de tocilizumabe pode ser considerado em pacientes em uso recente de CNAF ou VNI, em franca deterioração clínica. Contudo, atualmente, não há aprovação em bula para essa indicação e há incertezas no acesso ao medicamento devido à indisponibilidade para suprir a demanda potencial (maio/2021);
- Os antimicrobianos não devem ser utilizados de rotina, devendo ser considerados somente naqueles pacientes com suspeita de infecção bacteriana associada.

Alguns medicamentos foram testados e não mostraram benefícios clínicos na população de pacientes hospitalizados, não devendo ser utilizados, sendo eles: hidroxicloroquina ou cloroquina, azitromicina, lopinavir/ritonavir, colchicina e plasma convalescente. A ivermectina e a associação de casirivimabe + imdevimabe não possuem evidência que justifiquem seu uso em pacientes hospitalizados, não devendo ser utilizados nessa população.

O resumo do tratamento farmacológico está apresentado na Figura 1.

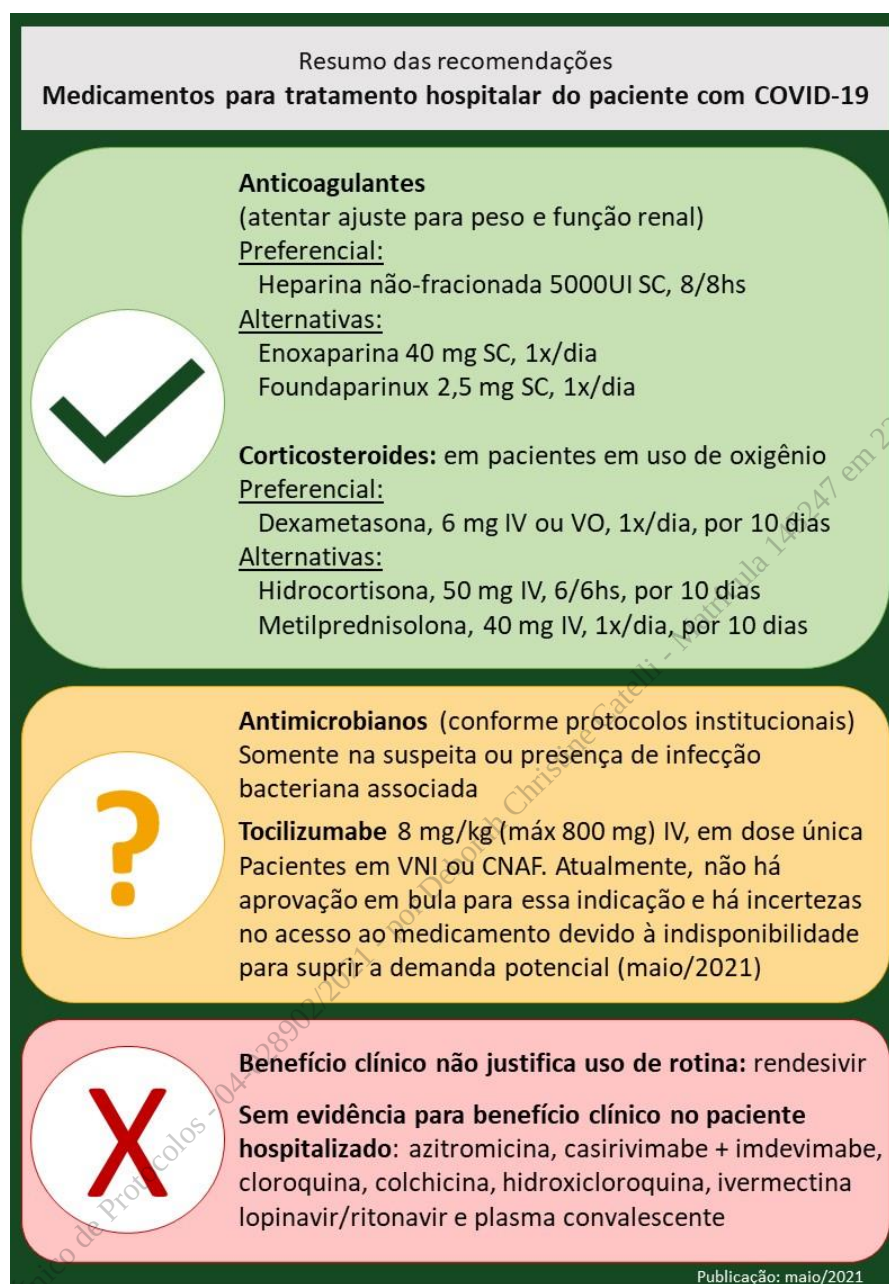


**Figura 1: Tratamento farmacológico do paciente hospitalizado com COVID-19.**

A seguir apresentamos as recomendações detalhadas para cada uma das intervenções. A certeza na evidência foi graduada de acordo com o GRADE, sendo atribuído um dos seguintes níveis: alto, moderado, baixo ou muito baixo, de acordo com a confiança de que o efeito verdadeiro seja igual ao efeito estimado. Os termos ‘recomendamos’ e ‘sugerimos’ denotam graus de ênfase diferente na força da recomendação, conforme apresentado a seguir:

- ‘Recomendamos’ representa uma recomendação forte, a qual deve ser incorporada como rotina, seja para o uso ou não de uma dada intervenção;



- ‘Sugerimos’ representa uma recomendação condicional, a qual é aplicável na maioria das situações, contudo, seja por ausência de evidência robusta, seja por variabilidade esperada na efetividade do tratamento, outras condutas podem ser justificáveis.

A descrição das evidências, recomendações de diretrizes internacionais e justificativas adicionais a respeito do julgamento realizado, estão apresentados no Apêndice I.

### 5.1. Corticosteroides

**- Recomendamos o uso de dexametasona 6 mg IV ou VO, 1x ao dia, por 10 dias, em pacientes hospitalizados com COVID-19, em uso de oxigênio suplementar (recomendação forte, certeza da evidência moderada).**

**- Sugerimos não utilizar corticosteróides em pacientes hospitalizados com COVID-19, que não estão em uso de oxigênio suplementar (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).**

A seguir realizamos algumas considerações gerais e para implementação a respeito do uso de corticoesteróides no paciente hospitalizados com COVID-19:

- O uso preferencial é da dexametasona, na dose de 6 mg/dia.<sup>23 24</sup> Se não houver dexametasona disponível, sugerimos os seguintes corticoesteróides:
  - Primeira alternativa: Hidrocortisona, 50 mg IV, de 6/6hs
  - Segunda alternativa: Metilprednisolona 40 mg IV, 1x/dia
  - Outros corticosteroides podem ser utilizados, em doses equivalentes, como prednisona 40 mg 1x/dia VO.
- Não utilizar corticosteroides em pacientes que não demandam oxigênio suplementar;
- O uso de corticoesteroides conforme preconizado (baixas doses, limitado a 10 dias) pode ser interrompido abruptamente, não sendo necessário retirada gradual;
- Não há necessidade de continuar o tratamento após alta;
- Corticoesteróide oral deve ser utilizado apenas em pacientes com via enteral



pérvia, podendo ser administrado junto à alimentação. Não havendo certeza de adequabilidade da VO (por exemplo, paciente crítico), preferir a via IV sempre que possível;

- Há incerteza sobre a dose ótima no paciente em ventilação mecânica, podendo ser utilizado doses maiores, limitadas a 20 mg/dia de dexametasona ou 100 mg/dia de metilprednisolona;<sup>24 25</sup>
- Não há evidência de benefício para uso de pulsoterapia com corticosteroides no paciente com COVID-19. Não se conhece os efeitos da imunossupressão na evolução da doença, e espera-se aumento do risco de infecções associadas;
- Pacientes com outras indicações para o uso de corticosteroides (por exemplo: asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica exacerbadas, uso prévio devido a doenças reumatológicas, maturação pulmonar em gestantes), devem fazê-lo de acordo com indicação clínica;
- Não é possível fazer recomendação quanto à substituição ou não de dexametasona por hidrocortisona no paciente com COVID-19 e choque séptico, com as duas alternativas sendo válidas nas doses estabelecidas, contudo, ambos não devem ser utilizados concomitantemente.

## 5.2. Anticoagulantes

- Recomendamos o uso de anticoagulantes em doses de profilaxia para tromboembolismo venoso em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência muito baixa).

- Sugerimos não utilizar doses intermediárias ou anticoagulação terapêutica em pacientes com COVID-19 sem evidência de tromboembolismo (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).

A seguir realizamos algumas considerações gerais e para implementação a respeito do uso de anticoagulantes no paciente hospitalizados com COVID-19:

- Para profilaxia de tromboembolismo venoso sugerimos (doses apresentadas na Tabela 1):
  - Preferencial: Heparina não fracionada (HNF), ou

- Alternativa 1: Enoxaparina;
- Alternativa 2: Fondaparinux.
- A profilaxia está contra-indicada em pacientes com contagem de plaquetas < 30.000 plaquetas por mm<sup>3</sup>;
- Enoxaparina e fondaparinux aparentam ser semelhantes, com a vantagem da enoxaparina possuir maior número de estudos e maior experiência de uso;
- Fondaparinux é indicada em pacientes com suspeita ou diagnóstico de trombocitopenia induzida por heparina, podendo também ser utilizada preferencialmente em pacientes com trombocitopenia devido a outras etiologias;
- Evitar fondaparinux em pacientes com peso menor que 50 kg pelo maior risco de sangramento;
- Não há evidência atual de benefício da anticoagulação terapêutica ou do uso de doses intermediárias de anticoagulantes na COVID-19.<sup>26</sup> Essas doses conferem aumento do risco de sangramento;
- Não há indicação do uso de D-dímeros para guiar a utilização de anticoagulantes;
- Não há indicação de uso rotineiro de anticoagulantes no pós-alta devido a COVID-19. A indicação do uso de anticoagulantes no pós-alta deve seguir os mesmos critérios do paciente não-COVID, de acordo com protocolos institucionais, podendo ser utilizado instrumentos como score de Pádua e IMPROVE como suporte;<sup>27-29</sup>
- Manter o uso de anticoagulação em pacientes com indicação clínica específica (ex. fibrilação atrial, tromboembolismo venoso);
- Há estudos em fase de finalização avaliando a anticoagulação no paciente COVID-19, e essa recomendação poderá ser revista após a suas publicações.<sup>30 31</sup>

### 5.3. Antimicrobianos

**- Recomendamos não utilizar antimicrobianos em pacientes com COVID-19, sem suspeita de infecção bacteriana (recomendação forte, certeza da evidência muito baixa).**

A seguir realizamos algumas considerações gerais e para implementação a respeito do uso de antimicrobianos no paciente hospitalizados com COVID-19:

- Não há base para uso de antimicrobianos de rotina para pacientes com COVID-

19, sem suspeita de infecção bacteriana associada, uma vez que a co-infecção é incomum;

- Paciente que na admissão estiver com suspeita de sepse, sem diagnóstico definido de COVID-19, deve ser manejado de acordo com o protocolo institucional de sepse;
- Pacientes com COVID-19 que na admissão hospitalar apresentam potencial foco infeccioso bacteriano (ex. consolidação radiológica pulmonar, leucocitose na ausência de uso de corticoesteroides, secreção purulenta), são potenciais candidatos ao uso empírico de antimicrobianos. O início deve ser baseado em julgamento clínico, fatores de risco do paciente e epidemiologia local;
- Ao decidir pelo início de antimicrobianos, coletar culturas bacterianas previamente ao início do seu uso (hemocultura e cultura do sítio de suspeição). A terapia empírica deve ser baseada em orientações do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar local e/ou protocolos institucionais de uso de antimicrobianos. A terapia antimicrobiana deve ser reavaliada diariamente para de-escalamento ou suspensão;
- Manter alto nível de suspeição para Infecções relacionadas à assistência à saúde, como pneumonia associada à ventilação mecânica, infecção do trato urinário e infecção de cateter.

#### 5.4. Tocilizumabe

- É clinicamente indicada a utilização do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 em uso de VNI ou CNAF, contudo não é possível recomendar no momento (maio/2021), pois não há aprovação em bula para essa indicação e há incertezas no acesso ao medicamento devido à indisponibilidade para suprir a demanda potencial (sem recomendação, certeza da evidência moderada).

- Sugerimos não utilizar tocilizumabe em pacientes em VM (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).

A seguir realizamos algumas considerações gerais e para implementação a respeito do uso de tocilizumabe no paciente hospitalizados com COVID-19:

- No momento, se houver disponibilidade de tocilizumabe, devem ser priorizados os pacientes que possuem maior potencial de benefício com seu uso. Seguir julgamento clínico, priorizando-se pacientes que apresentem deterioração clínica recente, com início de VNI ou CNAF nas últimas 24hs e risco de progressão para VM. O tocilizumabe deve ser utilizado preferencialmente em pacientes com aumento de marcadores inflamatórios tais como proteína C reativa, ferritina e desidrogenase láctica;
- Apesar de estudos mostrarem que há benefício nos pacientes em uso de oxigênio em baixo fluxo, esse grupo não deve ser priorizado.<sup>30 32</sup> Esses pacientes devem ser monitorados e, havendo deterioração clínica com necessidade de VNI ou CNAF, passam a ser grupo prioritário para o seu uso;
- Até o presente momento, os estudos não mostraram claro benefício para pacientes em ventilação mecânica,<sup>30 32</sup>
- Deve-se atentar para a presença de infecções latentes como tuberculose e parasitoses, nas quais o uso de tocilizumabe pode promover reativação, em especial no paciente grave, já em uso de corticoesteróide;
- O tocilizumabe não deve ser utilizado em pacientes com presença ou suspeita de infecções bacterianas associadas. Deve-se utilizar com cautela em pacientes imunossuprimidos. O medicamento não deve ser utilizado em pacientes com neutropenia (< 500 células), plaquetopenia (< 50.000) ou transaminases cinco vezes acima do limite da normalidade;
- O uso do tocilizumabe deve ser preferencial em hospitais que já possuem experiência com o seu uso e com manejo de seus potenciais eventos adversos;
- O Tocilizumabe deverá ser utilizado na dose de 8 mg/kg, em dose única, IV, respeitando a dose máxima de 800 mg. Não deve ser utilizada uma segunda dose de tocilizumabe enquanto o suprimento desse medicamento não estiver estabilizado;
- Caso seja utilizado, deverá sempre ser acompanhado de corticoesteróides, sendo dexametasona 6 mg IV ou VO o regime recomendado;<sup>32</sup>
- Apesar das evidências apresentadas, a prescrição desse imunomodulador em pacientes com COVID-19 não é prevista em bula, não tendo sido avaliado pela ANVISA, e até o momento a detentora do registro não solicitando sua ampliação de uso. Nesse sentido, a própria fabricante do produto alertou para um excesso de demanda que pode prejudicar os pacientes para os quais a medicação tem

indicação estabelecida, principalmente artrite reumatoide grave, pela falta de estoque do fármaco devido à prescrição em casos COVID-19.<sup>33 34</sup>

## 5.5. Hidroxicloroquina ou cloroquina e azitromicina

- Recomendamos não utilizar cloroquina ou hidroxicloroquina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

- Recomendamos não utilizar azitromicina, associado ou não a cloroquina ou hidroxicloroquina, em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência baixa).

A seguir realizamos algumas considerações gerais a respeito do uso de hidroxicloroquina, cloroquina e azitromicina no paciente hospitalizados com COVID-19:

- Não há evidência de benefício seja no seu uso de forma isolada ou em associação com outros medicamentos;<sup>35-37</sup>
- A cloroquina e a hidroxicloroquina não devem ser utilizadas, independentemente da via de administração (oral, inalatória ou outras);
- Pacientes que vêm em uso de cloroquina ou hidroxicloroquina devido a outras condições de saúde (ex. doenças reumatológicas, malária) devem manter o seu uso;
- Azitromicina pode ser utilizada na presença ou suspeita de infecção bacteriana, de acordo com orientações do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar local e/ou protocolos institucionais de uso de antimicrobianos.

## 5.6. Casirivimabe e imdevamibe

- Sugerimos não utilizar casirivimabe + imdevimabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).

A seguir realizamos algumas considerações gerais a respeito do uso de casirivimabe e imdevimabe no paciente hospitalizados com COVID-19:

- Até o momento há dados publicados mostrando redução de carga viral em pacientes ambulatoriais; estudos de fase III estão sendo desenvolvidos, com resultados preliminares promissores.<sup>38 39</sup> Contudo não há dados avaliando pacientes hospitalizados;
- Além do casirivimabe e imdevimabe, outros anticorpos monoclonais estão sendo estudados para o uso na COVID-19 (bamlanivimabe e etesevimab), contudo não possuem benefício documentado na população de pacientes hospitalizados e não possuem registro sanitário vigente no Brasil;
- A inclusão de pacientes hospitalizados em estudos clínicos avaliando esses anticorpos monoclonais, incluindo casirivimabe e imdevimabe, é estimulada.

## 5.7. Rendesivir

**- Sugerimos não utilizar rendesivir no paciente hospitalizado com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).**

A seguir realizamos algumas considerações gerais a respeito do uso do rendesivir no paciente hospitalizados com COVID-19:

- O uso de rendesivir não reduziu mortalidade nos pacientes hospitalizados por COVID-19;<sup>40</sup>
- Não parece haver benefício nos pacientes em uso de ventilação mecânica;
- Houve redução do tempo para recuperação em pacientes com uso de oxigênio em baixo fluxo em um ensaio clínico, contudo, há incertezas sobre esse benefício e sua significância clínica, não justificando seu uso de rotina mesmo nesse grupo de pacientes.<sup>41</sup>

## 5.8. Outros tratamentos: plasma convalescente, ivermectina, colchicina e lopinavir/ritonavir

**- Recomendamos não utilizar plasma convalescente em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).**



- Sugerimos não utilizar ivermectina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).
- Recomendamos não utilizar colchicina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência baixa).
- Recomendamos não utilizar lopinavir/ritonavir em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

A seguir realizamos algumas considerações gerais a respeito desses tratamentos no paciente hospitalizados com COVID-19:

- Estudos clínicos mostraram ausência de benefício do uso de plasma convalescente, colchicina e lopinavir/ritonavir em pacientes hospitalizados com COVID-19, assim, não devendo ser utilizados;<sup>40 42-45</sup>
- Não há estudos que subsidiem o uso da ivermectina nos pacientes hospitalizados com COVID-19, com seu uso devendo ser restrito a estudos clínicos.

## 6. FÁRMACOS E ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

A Tabela 1 apresenta os medicamentos para o tratamento farmacológico da COVID-19 em pacientes hospitalizados.

**Tabela 1: Medicamentos para o tratamento farmacológico da COVID-19 em pacientes hospitalizados.**

| Medicamento                           | Via de administração | População                          | Dose             |
|---------------------------------------|----------------------|------------------------------------|------------------|
| <b>Dexametasona</b>                   | IV ou VO             | Pacientes em uso de O <sub>2</sub> | 6 mg, 1x ao dia  |
| <b>Hidrocortisona</b>                 | IV                   | Pacientes em uso de O <sub>2</sub> | 50 mg, de 6/6hs  |
| <b>Succinato de Metilprednisolona</b> | IV                   | Pacientes em uso de O <sub>2</sub> | 40 mg, 1x/dia    |
|                                       | SC                   | Dose padrão                        | 5.000 UI 8/8h    |
| <b>Heparina não fracionada</b>        | SC                   | Pacientes com IMC > 40             | 10.000 UI 12/12h |
|                                       | SC                   | Insuficiência renal (ClCr <        | 5.000 UI 12/12h  |

| Medicamento         | Via de administração | População                                 | Dose              |
|---------------------|----------------------|-------------------------------------------|-------------------|
| 30 ml/min)          |                      |                                           |                   |
| <b>Enoxaparina</b>  | SC                   | Até 80 kg                                 | 40 mg 1x/dia      |
|                     | SC                   | Entre 80 e 120 kg                         | 60 mg 1x/dia      |
|                     | SC                   | Acima de 120 kg                           | 40 mg 12/12h      |
|                     | SC                   | IMC > 50                                  | 60 mg 12/12h      |
|                     | -                    | ClCr < 30 ml/min                          | Não utilizar      |
| <b>Fondaparinux</b> | SC                   | Dose padrão                               | 2,5 mg 1x/dia     |
|                     | SC                   | Insuficiência renal (ClCr 20 a 30 ml/min) | 2,5 mg a cada 48h |
|                     | -                    | Insuficiência renal (ClCr < 20 ml/min)    | Não utilizar      |

ClCr: Clearance da creatinina; IMC: índice de massa corporal; IV: intravenoso; SC: subcutâneo; VO: via oral.

Fonte: Elaboração própria.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Durante epidemias, quando não há tratamentos clínicos com efetividade consolidada, há tendência ao uso de medicamentos baseado em resultados de estudos pré-clínicos, ou tendo por base estudos observacionais com limitações importantes.<sup>46</sup> Experiências de outras epidemias demonstraram que essas intervenções podem possuir benefício bastante inferior ao esperado, como no caso do oseltamivir durante a epidemia de influenza A (H1N1) em 2009.<sup>47</sup> Na epidemia do vírus ebola em 2014, foram testadas diversas intervenções, incluindo CQ, HCQ, favipiravir, imunobiológicos e plasma convalescente, nenhum tendo sua efetividade ou segurança comprovada.<sup>48</sup>

O entendimento da infecção pelo SARS-CoV-2 e de sua terapêutica evolui significativamente ao longo dos últimos 12 meses, fruto de esforços colaborativos de diversos países e grupos de pesquisa, que vêm desenvolvendo estudos clínicos randomizados avaliando potenciais candidatos ao tratamento da COVID-19. Entre eles, merecem destaque o RECOVERY, o SOLIDARITY, o REMAP CAP, e, no Brasil, o COALIZÃO. Fruto dessas iniciativas foram identificadas algumas terapias com potencial benefício, como corticoesteróides e tocilizumabe,<sup>23 32</sup> enquanto que diversas terapias ineficazes foram descartadas, de forma a promover economia de recursos com o abandono de seu uso, como o caso da hidroxicloroquina.<sup>35 36</sup> Sobre a questão de custos,

em termos de saúde pública, é importante salientar que, em um cenário de epidemia, a alocação de recursos deve ser priorizada para intervenções com maior certeza de benefício, como o caso de equipamentos de proteção individual, intervenções para o suporte ventilatório dos pacientes e terapias farmacológicas com efetividade comprovada. Deve ser estimulado o tratamento de pacientes mediante protocolos de pesquisa de estudos com delineamento adequado e potencial para dar respostas à sociedade.

Com este documento, esperamos nortear, dentro do contexto nacional, as práticas clínicas do tratamento farmacológico de pacientes hospitalizados com COVID-19, assegurando tratamento adequado à população e reduzindo a variabilidade nas condutas tomadas. Além da evidência disponível na literatura científica, as recomendações levaram em consideração aspectos pertinentes para a realidade brasileira, como, por exemplo, a disponibilidade dos medicamentos no contexto nacional (seja por fins regulatórios ou de acesso), a aceitabilidade das intervenções por parte da população e dos profissionais de saúde e os custos associados à sua utilização. Adicionalmente, este documento possui a maioria de suas recomendações, até o momento, alinhadas com condutas terapêuticas preconizadas pelas principais organizações e sociedades internacionais, como a OMS, o NHS, o NIH e a IDSA.<sup>6 15 17 18</sup>

O presente documento consiste em um posicionamento conjunto do ministério da saúde, suportado por sete sociedades médicas, considerando a necessidade do desenvolvimento de recomendações de forma abrangente e da contextualização de diferentes especialidades diante de fragilidades das evidências disponíveis e relevância que deve ser dada ao tema. É importante salientar que dado ao alto volume de terapias surgindo para o tratamento da COVID-19 essas recomendações poderão necessitar de atualização conforme o surgimento de novas evidências, em especial de ensaios clínicos randomizados com elevada qualidade metodológica e novos posicionamentos de sociedades e organizações internacionais.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV) [Available from: [https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)) accessed 8 de maio de 2021.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Boletins Epidemiológicos [Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/boletins-epidemiologicos-1/> accessed 10 de maio de 2021.
3. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> accessed 11 de maio de 2021.
4. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Available from: <https://covid19.who.int/> accessed 11 de maio de 2021.
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239-42. doi: 10.1001/jama.2020.2648
6. World Health Organization - WHO. Therapeutics and COVID-19 2021 [Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340374/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> accessed 10 de maio de 2021.
7. Azoulay E, de Waele J, Ferrer R, et al. International variation in the management of severe COVID-19 patients. *Critical care (London, England)* 2020;24(1):486. doi: 10.1186/s13054-020-03194-w [published Online First: 2020/08/08]
8. Akl EA, Morgan RL, Rooney AA, et al. Developing trustworthy recommendations as part of an urgent response (1-2 weeks): a GRADE concept paper. *J Clin Epidemiol* 2021;129:1-11. doi: 10.1016/j.jclinepi.2020.09.037
9. Schunemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol* 2017;81:101-10. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.09.009
10. Lotfi T, Stevens A, Akl EA, et al. Getting trustworthy guidelines into the hands of decision-makers and supporting their consideration of contextual factors for implementation globally: recommendation mapping of COVID-19 guidelines. *J Clin Epidemiol* 2021 doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.03.034 [published Online First: 2021/04/10]
11. COVID-19 Recommendations - RecMap 2021 [Available from: <https://covid19.recmap.org> accessed 10 de maio de 2021.
12. Schunemann HJ, Wiercioch W, Etzeandía I, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise. *CMAJ* 2014;186(3):E123-42. doi: 10.1503/cmaj.131237
13. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):383-94. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026 [published Online First: 2011/01/05]
14. National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Caring for people with COVID-19 - Supporting Australia's healthcare professionals with continually updated, evidence-

- based clinical guidelines 2021 [Available from: <https://covid19evidence.net.au/#living-guidelines> accessed 10 de maio de 2021.
15. Bhimraj A MR, Shumaker AH, Laverigne V, Baden L, Cheng VC, Edwards KM, Gandhi R, Gallagher J, Muller WJ, O'Horo JC, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S, Falck-Ytter Y. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 2021 [Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> accessed 10 de maio de 2021 2021.
  16. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
  17. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 2021 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/chapter/Recommendations> accessed 10 de maio de 2021 2021.
  18. National Institutes of Health - NIH. COVID-19 Treatment Guidelines 2021 [Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/> accessed 10 de maio de 2021 2021.
  19. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Critical Care Medicine* 2021;49(3):e219-e34. doi: 10.1097/ccm.0000000000004899
  20. Chalmers JD, Crichton ML, Goeminne PC, et al. Management of hospitalised adults with coronavirus disease-19 (COVID-19): A European Respiratory Society living guideline. *European Respiratory Journal* 2021;2100048. doi: 10.1183/13993003.00048-2021
  21. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Advances* 2021;5(3):872-88. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003763
  22. Alunno A, Najm A, Machado PM, et al. EULAR points to consider on pathophysiology and use of immunomodulatory therapies in COVID-19. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021;annrheumdis-2020-219724. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219724
  23. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436
  24. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020;324(13):1330-41. doi: 10.1001/jama.2020.17023
  25. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324(13):1307-16. doi: 10.1001/jama.2020.17021
  26. Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325(16):1620-30. doi: 10.1001/jama.2021.4152
  27. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH* 2010;8(11):2450-7. doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x [published Online First: 2010/08/27]
  28. Spyropoulos AC, Anderson FA, Jr., FitzGerald G, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest* 2011;140(3):706-14. doi: 10.1378/chest.10-1944 [published Online First: 2011/03/26]



29. Spyropoulos AC, Cohen SL, Gianos E, et al. Validation of the IMPROVE-DD risk assessment model for venous thromboembolism among hospitalized patients with COVID-19. *Res Pract Thromb Haemost* 2021;5(2):296-300. doi: 10.1002/rth2.12486
30. Zarychanski R. Therapeutic Anticoagulation in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *medRxiv* 2021:2021.03.10.21252749. doi: 10.1101/2021.03.10.21252749
31. Results of interim analyses of Anticoagulation Domain (multi-platform RCT with ATTACC and ACTIV4 trials) - Press release 2021 [Available from: <https://www.remapcap.org/media> accessed 10 de maio de 2021.
32. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)* 2021;397(10285):1637-45. doi: 10.1016/s0140-6736(21)00676-0 [published Online First: 2021/05/03]
33. Roche. Abastecimento e demanda de tocilizumabe no mercado brasileiro 2021 [updated 1 de abril de 2021. Available from: <https://www.roche.com.br/pt/por-dentro-da-roche/esclarecimento-sobre-o-abastecimento-e-a-demanda-de-tocilizumabe-no-mercado-brasileiro.html> accessed 11 de maio de 2021.
34. Associação Médica Brasileira - AMB. Medicções para o tratamento da COVID-19 [Available from: [https://amb.org.br/noticias/medicacoes-para-o-tratamento-da-covid-19-cem-covid\\_amb/](https://amb.org.br/noticias/medicacoes-para-o-tratamento-da-covid-19-cem-covid_amb/) accessed 10 de maio de 2021.
35. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020;383(21):2030-40. doi: 10.1056/NEJMoa2022926
36. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383(21):2041-52. doi: 10.1056/NEJMoa2019014 [published Online First: 2020/07/25]
37. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet (London, England)* 2020;396(10256):959-67. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31862-6 [published Online First: 2020/09/09]
38. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020;384(3):238-51. doi: 10.1056/NEJMoa2035002
39. Phase III prevention trial showed subcutaneous administration of investigational antibody cocktail casirivimab and imdevimab reduced risk of symptomatic COVID-19 infections by 81% 2021 [Available from: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2021-04-12.htm> accessed 10 de maio de 2021 2021.
40. Pan H, Peto R, Karim QA, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv* 2020:2020.10.15.20209817. doi: 10.1101/2020.10.15.20209817
41. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020;383(19):1813-26. doi: 10.1056/NEJMoa2007764 [published Online First: 2020/05/24]
42. Horby PW, Estcourt L, Peto L, et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* 2021:2021.03.09.21252736. doi: 10.1101/2021.03.09.21252736
43. Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM, et al. Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2021;325(12):1185-95. doi: 10.1001/jama.2021.2747
44. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)*



- 2020;396(10259):1345-52. doi: 10.1016/s0140-6736(20)32013-4 [published Online First: 2020/10/09]
45. RECOVERY investigators. RECOVERY trial closes recruitment to colchicine treatment for patients hospitalised with COVID-19 [updated 5 de março de 2021. Available from: <https://www.recoverytrial.net/news/recovery-trial-closes-recruitment-to-colchicine-treatment-for-patients-hospitalised-with-covid-19> accessed 2021.
46. Falavigna M, Colpani V, Stein C, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19. The task-force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology. *Revista Brasileira de terapia intensiva* 2020;32(2):166-96. doi: 10.5935/0103-507x.20200039 [published Online First: 2020/07/16]
47. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, et al. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet (London, England)* 2015;385(9979):1729-37. doi: 10.1016/s0140-6736(14)62449-1 [published Online First: 2015/02/03]
48. Kalil AC. Treating COVID-19-Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *Jama* 2020;323(19):1897-98. doi: 10.1001/jama.2020.4742 [published Online First: 2020/03/26]

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 149247 em 22/07/2021 às 17:20:33

## **Apêndice 1 – Metodologia de desenvolvimento da diretriz e detalhamento das recomendações**

### **1. APRESENTAÇÃO**

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo desenvolvedor das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2 (tratamento farmacológico), contendo a descrição da metodologia, as recomendações e seus julgamentos (racional para tomada de decisão, incluindo evidência científica). Esse documento de trabalho tem como objetivo embasar o texto contido na Diretriz, aumentar a transparência do documento, e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores, e demais potenciais interessados.

### **2. PÚBLICO-ALVO, CENÁRIO E POPULAÇÃO-ALVO**

Esta diretriz tem como público alvo os profissionais de saúde envolvidos no atendimento de pacientes adultos hospitalizados com COVID-19, em especial médicos intensivistas, internistas, emergencistas, infectologistas e pneumologistas, que atuam a nível de atendimento especializado ou atenção hospitalar.

Os pacientes hospitalizados com COVID-19 são a população alvo destas recomendações. Os pacientes não hospitalizados com COVID-19, gestantes e puérperas não foram alvos dessa diretriz. Da mesma forma, o presente documento não avalia intervenções a nível da atenção primária e no atendimento especializado ambulatorial do Sistema Único de Saúde (SUS).

### **3. METODOLOGIA PARA ELABORAÇÃO DESTA DIRETRIZ**

A presente diretriz seguiu o método de elaboração de diretrizes rápidas, tomado por base a adoção e/ou a adaptação de recomendações a partir de diretrizes internacionais existentes, acompanhado do desenvolvimento de buscas adicionais e novas recomendações sempre que necessário (GRADE ADOLOPMENT).<sup>1,2</sup>

Para identificar as questões clínicas de interesse, foram revisadas as tecnologias avaliadas em outras diretrizes nacionais e internacionais para o tratamento da COVID-19. Foram extraídas as recomendações, os perfis de evidências e os domínios GRADE das tabelas de evidência para decisão através da plataforma e-COVID RecMap, sendo avaliados os documentos originais sempre que necessário.<sup>3 4</sup>

O grupo desenvolvedor desta diretriz foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITIS/SCTIE/MS). O painel de especialistas incluiu médicos intensivistas, médicos internistas, médico emergencista, cirurgião vascular e endovascular, infectologistas, reumatologistas, pneumologistas e representantes do Ministério da Saúde, universidades, hospitais de excelência e sociedades médicas. As seguintes sociedades médicas participaram do desenvolvimento da presente diretriz, endossando suas recomendações:

- Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE);
- Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB);
- Associação Paulista de Medicina (APM);
- Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular (SBACV);
- Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI);
- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT);
- Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR).

Entre o fim de março e início maio de 2021, o Comitê Gestor organizou 07 encontros virtuais por videoconferência com os especialistas para elaborar e discutir as orientações, até a obtenção de um consenso. Os membros do Comitê Gestor e metodologistas não interferiram na elaboração das orientações dos especialistas.

### **3.1. Síntese e avaliação da certeza da evidência**

Os documentos fontes para a identificação de evidências foram diretrizes existentes, não sendo realizadas revisões sistemáticas para as questões desenvolvidas. Foram extraídas as recomendações, os perfis de evidências e os domínios GRADE das tabelas de evidência para

decisão através da plataforma e-COVID RecMap, sendo avaliados os documentos originais sempre que necessário.<sup>34</sup> As diretrizes utilizadas no processo de adaptação foram:

- Organização Mundial da Saúde - OMS: *"Therapeutics and COVID-19 – living guideline"* (março de 2021);<sup>5</sup>
- Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce: *"Caring for people with COVID-19 - Supporting Australia's healthcare professionals with continually updated, evidence-based clinical guidelines"* (abril de 2021);<sup>6</sup>
- Infectious Diseases Society of America – IDSA: *"Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19"* (abril de 2021);<sup>7</sup>
- Associação de Medicina Intensiva Brasileira - AMIB, Sociedade Brasileira de Infectologia - SBI e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT: *"Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia"* (junho de 2020);<sup>8</sup>
- National Institute for Health and Care Excellence – NICE: *"COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19"* (março de 2021);<sup>9</sup>
- National Institutes of Health – NIH: *"COVID-19 Treatment Guidelines"* (abril de 2021);<sup>10</sup>
- Society of Critical Care Medicine / Surviving Sepsis Campaign – SCCM/SCC: *"Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update"* (março de 2021).<sup>11</sup>
- European Respiratory Society living guideline – ERS: *"Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline"* (abril de 2021);<sup>12</sup>
- American Society of Hematology – ASH: *"ASH Guidelines on Use of Anticoagulation in Patients with COVID-19"* (outubro de 2020);<sup>13</sup>
- European League Against Rheumatism – EULAR: *"EULAR points to consider on pathophysiology and use of immunomodulatory therapies in COVID-19"* (janeiro de 2021).<sup>14</sup>

Para a avaliação da certeza da evidência foi utilizado o sistema GRADE. Foram adotados os perfis de evidências GRADE apresentados pela diretriz que realizou mais recentemente a busca de

evidência. No caso de necessidade de atualização de informações, procedeu-se com busca estruturada da literatura, incluindo *pre-prints* e comunicados de imprensa referentes a estudos de grupos consolidados (RECOVERY, SOLIDARITY e REMAP-CAP), quando adequado. Evidências procedentes de publicações *pre-print* e de comunicados de imprensa foram consideradas de forma qualitativa na tomada de decisão, não modificando o nível de evidência avaliado pelos documentos originais. A interpretação dos níveis de evidência de acordo como GRADE é apresentado na Tabela 2.

**Tabela 2: Níveis de evidências de acordo com o sistema GRADE.**

| Nível              | Definição                                                                                             | Implicações                                                                                                          |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Alto</b>        | Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado                         | É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.                            |
| <b>Moderado</b>    | Há confiança moderada no efeito estimado.                                                             | Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa. |
| <b>Baixo</b>       | A confiança no efeito é limitada.                                                                     | Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.              |
| <b>Muito baixo</b> | A confiança na estimativa de efeito é muito limitada.<br>Há importante grau de incerteza nos achados. | Qualquer estimativa de efeito é incerta.                                                                             |

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.<sup>15</sup>

### 3.2. Desenvolvimento de recomendações

Para cada recomendação, foram discutidas a direção do curso da ação (realizar ou não realizar a ação proposta) e a força da recomendação, definida como forte ou condicional, de acordo com o sistema GRADE (Tabela 3).

**Tabela 3: Implicações da força da recomendação para profissionais, pacientes e gestores em saúde.**

| Público-alvo                  | Forte                                                                                                                          | Condicional                                                                                                                                                          |
|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Gestores</b>               | A recomendação deve ser adotada como política de saúde na maioria das situações                                                | É necessário debate substancial e envolvimento das partes interessadas.                                                                                              |
| <b>Pacientes</b>              | A maioria dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada e apenas um pequeno número não aceitaria essa recomendação | Grande parte dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada; contudo considerável número não aceitaria essa recomendação.                                 |
| <b>Profissionais da saúde</b> | A maioria dos pacientes deve receber a intervenção recomendada.                                                                | O profissional deve reconhecer que diferentes escolhas serão apropriadas para cada paciente para definir uma decisão consistente com os seus valores e preferências. |

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.<sup>15</sup>

Para a elaboração das recomendações foram considerados os riscos e os benefícios das condutas propostas, o nível de evidências para os mesmos, além de custos, uso de recursos, aceitabilidade pelos profissionais e demais barreiras para implementação. A recomendação pode ser a favor ou contra a intervenção proposta, e ainda pode ser uma recomendação forte (o grupo está bastante confiante que os benefícios superam os riscos) ou condicional/fraca (a recomendação ainda gera dúvidas quanto ao balanço entre benefício e risco). Colocações adicionais sobre as recomendações, como potenciais exceções às condutas propostas ou esclarecimentos sobre as mesmas estão documentadas ao longo do texto. A direção e a força da recomendação, assim como sua redação, foram definidas durante as reuniões de elaboração das recomendações.

#### 4. ESCOPO DO DOCUMENTO

Para identificar as questões clínicas de interesse revisamos as tecnologias avaliadas em outras diretrizes nacionais e internacionais para o tratamento de COVID-19. A busca por diretrizes e recomendações foi realizada inicialmente através da plataforma e-COVID RecMap, sendo avaliados os documentos originais sempre que necessário.<sup>3,4</sup> Foram selecionadas seis diretrizes



contidas na plataforma, sendo acrescentadas de outras duas por sugestão do grupo elaborador das recomendações.

As diretrizes que foram avaliadas para determinação de escopo estão apresentadas na Tabela 4.

**Tabela 4: Diretrizes consultadas para elaboração do documento.**

| Organização                                                                                                                                                                      | Título do documento                                                                                                                                                                                            | Data da versão acessada para elaboração da presente diretriz |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <i>Organização Mundial da Saúde (OMS)</i>                                                                                                                                        | Therapeutics and COVID-19 – living guideline                                                                                                                                                                   | Março de 2021                                                |
| <i>Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce</i>                                                                                                                  | Caring for people with COVID-19 - Supporting Australia's healthcare professionals with continually updated, evidence-based clinical guidelines.                                                                | Abril de 2021                                                |
| <i>Infectious Diseases Society of America (IDSA)</i>                                                                                                                             | Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19.                                                                                                   | Abril de 2021                                                |
| <i>Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB)</i><br><i>Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI)</i><br><i>Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT)</i> | Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia | Junho de 2020                                                |
| <i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>                                                                                                                  | COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19.                                                                                                                                                                   | Março de 2021                                                |

| Organização                                                                       | Título do documento                                                                                                                 | Data da versão acessada para elaboração da presente diretriz |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <i>Society of Critical Care Medicine and Surviving Sepsis Campaign (SCCM/SSC)</i> | Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. | Março de 2021                                                |
| <i>National Institutes of Health (NIH)</i>                                        | COVID-19 Treatment Guidelines                                                                                                       | Abril de 2021                                                |
| <i>European Respiratory Society living guideline (ERS)</i>                        | Management of hospitalized adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline.        | Abril de 2021                                                |

Fonte: elaboração própria.

Na Tabela 5, a seguir, são apresentadas todas as tecnologias avaliadas por cada uma das diretrizes.

Tabela 5: Tecnologias avaliadas pelas diretrizes consideradas para a presente diretriz.

| Tecnologias                                            | Australian | Infectious Diseases Society of America (IDSA) | Diretrizes Brasileiras | National Institute for Health and Care Excellence (NICE) | SCCM | WHO | NIH | European Respiratory Society | Total |
|--------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------|------|-----|-----|------------------------------|-------|
| Anakinra                                               | ✓          |                                               |                        |                                                          |      |     | ✓   |                              | 2     |
| Anticoagulantes                                        | ✓          |                                               | ✓                      |                                                          | ✓    |     | ✓   | ✓                            | 5     |
| Anticorpo monoclonal CT-P59                            | ✓          |                                               |                        |                                                          |      |     |     |                              | 1     |
| Aprepitant                                             | ✓          |                                               |                        |                                                          |      |     |     |                              | 1     |
| Azitromicina                                           | ✓          |                                               | ✓                      | ✓                                                        |      |     |     | ✓                            | 4     |
| Baloxavir marboxil                                     | ✓          |                                               |                        |                                                          |      |     |     |                              | 1     |
| Bamlanivimab                                           | ✓          | ✓                                             |                        |                                                          |      |     | ✓   |                              | 3     |
| Bamlanivimab + etesevimab                              |            |                                               |                        |                                                          |      |     |     |                              | 0     |
| Baricitinib                                            | ✓          |                                               |                        |                                                          |      |     |     |                              | 1     |
| Baricitinib + remdesivir                               |            | ✓                                             |                        |                                                          |      |     | ✓   |                              | 2     |
| Baricitinib + remdesivir + corticoesteroides           |            | ✓                                             |                        |                                                          |      |     |     |                              | 1     |
| Budesonide                                             | ✓          |                                               |                        |                                                          |      |     |     |                              | 1     |
| Casirivimab + imdevimab                                |            |                                               |                        |                                                          |      |     | ✓   |                              | 1     |
| Células-tronco mesenquimais de cordão umbilical humano | ✓          |                                               |                        |                                                          |      |     |     |                              | 1     |
| Clarithromycin                                         | ✓          |                                               |                        |                                                          |      |     |     |                              | 1     |
| Cloridrato de bromexina                                | ✓          |                                               |                        |                                                          |      |     |     |                              | 1     |
| Cloroquina                                             | ✓          | ✓                                             | ✓                      |                                                          | ✓    | ✓   | ✓   | ✓                            | 7     |

|                                                                   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Cloroquina + azitromicina                                         |   | ✓ | ✓ |   |   | ✓ | ✓ | 4 |
| Colchicina                                                        | ✓ |   |   | ✓ |   | ✓ | ✓ | 4 |
| Glicorticoesteroides                                              | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | 8 |
| Darunavir-cobicistat                                              | ✓ |   |   |   |   |   |   | 1 |
| Doxiciclina                                                       | ✓ |   |   |   |   |   |   | 1 |
| Dutasteride                                                       | ✓ |   |   |   |   |   |   | 1 |
| Enisamium                                                         | ✓ |   |   |   |   |   |   | 1 |
| Esteróides (asma/DPOC)                                            | ✓ |   |   |   |   |   |   | 1 |
| Fator estimulador de colônia de granulócitos humanos recombinante | ✓ |   |   |   |   |   |   | 1 |
| Favipiravir                                                       | ✓ |   |   |   |   |   |   | 1 |
| Fluvoxamine                                                       | ✓ |   |   |   |   | ✓ |   | 2 |
| Fomotide                                                          |   | ✓ | ✓ | ✓ |   |   |   | 3 |
| IECA/BRA                                                          | ✓ |   |   |   |   |   |   | 1 |
| Imunoglobulina                                                    | ✓ |   |   |   |   | ✓ |   | 2 |
| Interferon (B-1a, B-1b, gamma, IFN-κ plus TFF2)                   | ✓ |   |   |   |   | ✓ | ✓ | 3 |
| Itraconazole                                                      | ✓ |   |   |   |   |   |   | 1 |
| Ivermectina                                                       | ✓ | ✓ |   |   |   | ✓ | ✓ | 4 |
| Levamisole                                                        | ✓ |   |   |   |   |   |   | 1 |
| Lopinavir/ritonavir (Kaletra)                                     | ✓ | ✓ | ✓ |   |   | ✓ | ✓ | 6 |
| Methylprednisolone                                                | ✓ |   |   |   |   |   |   | 1 |
| N-acetylcysteine                                                  | ✓ |   |   |   |   |   |   | 1 |

|                                                    |   |   |   |   |   |   |   |   |
|----------------------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Nitazoxanide                                       | ✓ |   |   |   |   |   |   | 1 |
| Oseltamivir                                        |   |   | ✓ |   |   |   |   | 1 |
| Peginterferon lambda                               | ✓ |   |   |   |   |   |   | 1 |
| Plasma                                             | ✓ | ✓ |   |   | ✓ |   | ✓ | 4 |
| REGN-COV2                                          | ✓ |   |   |   |   |   |   | 1 |
| Remdesivir                                         | ✓ | ✓ |   | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | 7 |
| Ruxolitinib                                        | ✓ |   |   |   |   |   | ✓ | 2 |
| Sarilumab                                          | ✓ |   |   | ✓ |   |   | ✓ | 4 |
| Sofosbuvir-daclatasvir 1                           | ✓ |   |   |   |   |   |   | 1 |
| Sulodexide                                         | ✓ |   |   |   |   |   |   | 1 |
| Suplementação combinada de cofator metabólico      | ✓ |   |   |   |   |   |   | 1 |
| Telmisartan                                        | ✓ |   |   |   |   |   |   | 1 |
| Terapias contendo estrogênio                       | ✓ |   |   |   |   |   |   | 1 |
| Tocilizumabe                                       | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |   |   | ✓ | 6 |
| Tofacitinib                                        |   |   |   |   |   |   | ✓ | 1 |
| Triazavirin                                        | ✓ |   |   |   |   |   |   | 1 |
| Umifenovir                                         | ✓ |   |   |   |   |   |   | 1 |
| Vitamin C                                          | ✓ |   |   |   |   |   | ✓ | 2 |
| Vitamina D análogos (calcifediol / colecalciferol) | ✓ |   |   | ✓ |   |   | ✓ | 3 |
| Zinco                                              | ✓ |   |   |   |   |   | ✓ | 2 |

Fonte: elaboração própria.

Para o escopo do documento, o grupo selecionou por consenso as tecnologias a serem avaliadas com base em: (a) frequência que eram apresentadas nas diferentes diretrizes; (b) relevância para o contexto nacional. Assim, todas as tecnologias que foram avaliadas por pelo 50% das diretrizes foram avaliadas, exceto o sarilumabe que não está disponível no Brasil. Adicionalmente incluímos recomendações sobre casirivimabe + imdevimabe, devido à sua recente aprovação pela ANVISA, e sobre o uso de anticoagulantes e sobre o uso de antimicrobianos, devido a alta variabilidade na prática observada no contexto nacional.

Assim, as seguintes questões foram realizadas:

- **QUESTÃO 1.** DEVEMOS UTILIZAR CORTICOSTEROIDES EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 2.** DEVEMOS UTILIZAR ANTICOAGULANTES EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 3.** DEVEMOS UTILIZAR ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 4.** DEVEMOS UTILIZAR TOCILIZUMABE EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 5.** DEVEMOS UTILIZAR CLOROQUINA OU HIDROXICLOROQUINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 6.** DEVEMOS UTILIZAR AZITROMICINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 7.** DEVEMOS UTILIZAR CASIRIVIMABE + IMDEVIMABE EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 8.** DEVEMOS UTILIZAR REMDESIVIR EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 9.** DEVEMOS UTILIZAR PLASMA CONVALESCENTE EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 10.** DEVEMOS UTILIZAR IVERMECTINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 11.** DEVEMOS UTILIZAR COLCHICINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?
- **QUESTÃO 12.** DEVEMOS UTILIZAR LOPINAVIR/RITONAVIR EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?



## 5. RECOMENDAÇÕES

O conjunto de recomendações realizadas pelo painel está listado na Tabela 6. Na sequência, apresentamos as questões clínicas, as recomendações do painel, recomendações de outras diretrizes, um resumo das evidências e as tabelas de perfil de evidências de acordo com a metodologia GRADE.

**Tabela 6: Resumo das recomendações feitas pelo painel.**

| Medicamento                            | Recomendação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Corticosteróides</b>                | <u>Recomendação 1.1</u> – Recomendamos o uso de dexametasona 6 mg IV ou VO, 1x ao dia, por 10 dias, em pacientes hospitalizados com COVID-19, em uso de oxigênio suplementar (recomendação forte, certeza da evidência moderada).                                                                                                                                                                                 |
|                                        | <u>Recomendação 1.2</u> – Sugerimos não utilizar corticosteróides em pacientes hospitalizados com COVID-19, que não estão em uso de oxigênio suplementar (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Anticoagulantes</b>                 | <u>Recomendação 2.1</u> – Recomendamos o uso de anticoagulantes em doses de profilaxia para tromboembolismo venoso em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência muito baixa).                                                                                                                                                                                               |
|                                        | <u>Recomendação 2.2</u> – Sugerimos não utilizar doses intermediárias ou anticoagulação terapêutica em pacientes com COVID-19 sem evidência de tromboembolismo (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).                                                                                                                                                                                      |
| <b>Antimicrobianos</b>                 | <u>Recomendação 3.1</u> – Recomendamos não utilizar antimicrobianos em pacientes com COVID-19, sem suspeita de infecção bacteriana (recomendação forte, certeza da evidência muito baixa).                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Tocilizumabe</b>                    | <u>Recomendação 4.1</u> – É clinicamente indicada a utilização do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 em uso de VNI ou CNAF, contudo não é possível recomendar no momento (maio/2021), pois não há aprovação em bula para essa indicação e há incertezas no acesso ao medicamento devido à indisponibilidade para suprir a demanda potencial (sem recomendação, certeza da evidência moderada). |
|                                        | <u>Recomendação 4.2</u> – Sugerimos não utilizar tocilizumabe em pacientes em VM (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Cloroquina ou Hidroxicloroquina</b> | <u>Recomendação 5.1</u> – Recomendamos não utilizar cloroquina ou hidroxicloroquina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Azitromicina</b>                    | <u>Recomendação 6.1</u> – Recomendamos não utilizar azitromicina, associado ou não a cloroquina ou hidroxicloroquina, em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência baixa).                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Casirivimabe + imdevimabe</b>       | <u>Recomendação 7.1</u> – Sugerimos não utilizar casirivimabe + imdevimabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Rendesivir</b>                      | <u>Recomendação 8.1</u> – Sugerimos não utilizar rendesivir no paciente hospitalizado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|                                 |                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                 | com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).                                                                                                |
| <b>Plasma convalescente</b>     | <u>Recomendação 9.1</u> – Recomendamos não utilizar plasma convalescente em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada). |
| <b>Ivermectina</b>              | <u>Recomendação 10.1</u> – Sugerimos não utilizar ivermectina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).   |
| <b>Colchicina</b>               | <u>Recomendação 11.1</u> – Recomendamos não utilizar colchicina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência baixa).             |
| <b>Lopinavir/<br/>ritonavir</b> | <u>Recomendação 12.1</u> – Recomendamos não utilizar lopinavir/ritonavir em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada). |

Fonte: elaboração própria.

## QUESTÃO 1. DEVEMOS UTILIZAR CORTICOSTERÓIDES EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

**Recomendação 1.1** – Recomendamos o uso de dexametasona 6 mg IV ou VO, 1x ao dia, por 10 dias, em pacientes hospitalizados com COVID-19, em uso de oxigênio suplementar (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

**Recomendação 1.2** – Sugerimos não utilizar corticosteróides em pacientes hospitalizados com COVID-19, que não estão em uso de oxigênio suplementar (recomendação condicional, certeza da evidência baixa).

### Recomendações de outras diretrizes:

As diretrizes dividem as recomendações em grupos de pacientes em uso ou não de O<sub>2</sub> suplementar, com algumas subdividindo os pacientes em uso de O<sub>2</sub> suplementar de acordo com a gravidade (pacientes críticos, em geral em uso de VM, e pacientes graves, que necessitam de em uso de O<sub>2</sub> suplementar para manter a SaO<sub>2</sub> adequada).

Das diretrizes consideradas, sete recomendaram o uso de corticosteróides, preferencialmente dexametasona, em pacientes com COVID-19 em suplementação de O<sub>2</sub> e não recomendaram o uso em pacientes que não estão em oxigenoterapia. Uma diretriz sugeriu não utilizar corticosteroides de rotina em pacientes com COVID-19, contudo sua recomendação foi realizada

antes da publicação do estudo RECOVERY.

- *Australian Taskforce*: recomenda o uso de dexametasona 6 mg 1x ao dia, intravenoso ou oral, por até 10 dias (ou regime alternativo aceitável: hidrocortisona, prednisolona ou metilprednisolona), em pacientes adultos que estão fazendo uso de oxigênio suplementar (incluindo ventilação mecânica) (recomendação forte, certeza da evidência moderada). Além disso, sugere não utilizar o uso de dexametasona de rotina em pacientes que não estão em suplementação de oxigênio (recomendação condicional, certeza da evidência baixa);
- *IDSA*: recomenda o uso de dexametasona em pacientes em estágio crítico (na UTI em uso de VM, ECMO ou em choque séptico) (recomendação forte, certeza da evidência moderada). Sugere o uso de dexametasona em pacientes em estágio grave ( $SpO_2 < 94\%$  em ar ambiente) (recomendação condicional, certeza da evidência moderada) e sugere não usar dexametasona em pacientes não-graves sem necessidade de suplementação de oxigênio (recomendação condicional, certeza da evidência baixa);
- *Diretrizes Brasileiras (AMIB, SBI, SBPT)*: sugere não utilizar glicocorticosteroides de rotina no tratamento de pacientes com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa). Recomendação realizada em maio de 2020, previamente à publicação do estudo RECOVERY, estando desatualizada;
- *NICE*: recomenda o uso de dexametasona em pacientes que necessitam de oxigênio suplementar para atingir níveis adequados de saturação de oxigênio. Também recomenda o uso em pacientes com hipóxia que necessitam oxigênio suplementar, mas que, por algum motivo, não podem receber essa terapia. Alternativamente, hidrocortisona ou prednisolona podem ser utilizados quando a dexametasona não está disponível (recomendação forte, certeza da evidência moderada). Além disso, sugere não utilizar corticosteróides de rotina em pacientes que não necessitam de suplementação de oxigênio (recomendação condicional, certeza da evidência moderada);
- *SCCM/SSC*: recomenda o uso de corticosteróides sistêmicos em pacientes adultos com COVID-19 grave ou crítica, por um período curto (recomendação forte, certeza da evidência moderada). Sugere o uso de dexametasona 6 mg por 10 dias em pacientes adultos com COVID-19 grave ou crítica (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa);

- *OMS*: recomenda o uso de corticosteroides sistêmicos em pacientes com COVID-19 grave ou crítica (recomendação forte, certeza da evidência moderada). Em pacientes com COVID-19 não grave, sugere não usar corticosteróides de rotina (recomendação condicional, certeza da evidência baixa);
- *NIH*: recomenda o uso de dexametasona em pacientes hospitalizados com COVID-19 em suplementação de oxigênio por meio de cânula nasal (graduação BI), através de CNAF ou VNI (graduação AI) e em pacientes que necessitam de VM ou ECMO (graduação AI). Em caso de indisponibilidade da dexametasona, ela pode ser substituída por prednisona, metilprednisolona ou hidrocortisona (graduação BIII). Recomenda não utilizar dexametasona ou outros corticosteróides em pacientes com COVID-19 moderada sem suplementação de oxigênio (graduação Alla);
- *European Respiratory Society*: recomenda o uso de corticosteróides em pacientes com COVID-19 em suplementação de oxigênio (recomendação forte, certeza da evidência moderada) e não recomenda o uso em pacientes hospitalizados sem suplementação de O<sub>2</sub> (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

### Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, utilizamos as evidências apresentadas pelo IDSA, data de 25 de setembro de 2020, que contempla as evidências de forma atualizada, não tendo sido identificadas novas evidências relevantes que pudessem ter impacto na tomada de decisão. Os perfis de evidências estão apresentados nas Tabela 8, Tabela 9 e Tabela 10, correspondendo a pacientes com doença crítica (uso de ventilação mecânica invasiva), pacientes com doença grave (em uso de O<sub>2</sub> suplementar, mas não utilizando ventilação mecânica) e pacientes hospitalizados sem uso de O<sub>2</sub> suplementar.

Em pacientes críticos (em uso de ventilação mecânica), sete estudos foram identificados, mostrando importante redução na mortalidade (OR 0,66 [IC95% 0,54 a 0,82]). A maioria dos pacientes avaliados foram procedentes do estudo RECOVERY, o qual avaliou 1007 pacientes em ventilação mecânica, randomizados para o uso de dexametasona na dose de 6 mg/dia, por 10 dias, ou para o grupo controle, sendo observado redução relativa de risco de 36% com o uso de corticoesteróides (mortalidade 29.3% vs. 41.4%; RR 0,64 [IC 95% 0,51 a 0,81]).<sup>16</sup>

Demais estudos clínicos seguem resultados semelhantes.<sup>17 18</sup>

O RECOVERY também identificou redução de mortalidade em pacientes em uso de O<sub>2</sub> suplementar, que não estavam em uso ventilação mecânica (mortalidade 23,3% vs. 26,2%; RR 0,82 [IC 95% 0,72 a 0,94]). Contudo, em pacientes hospitalizados sem necessidade de O<sub>2</sub> suplementar, os pacientes em uso de corticosteróides tiveram piores resultados do que aqueles do grupo controle (mortalidade 17,8% vs. 14,0%; RR 1,19 [IC 95% 0,92 a 1,19]).<sup>16</sup>

### Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que há importante benefício com o uso de corticosteróides no paciente hospitalizado com COVID-19 em uso de oxigênio. Associado ao benefício comprovado, com elevado grau de certeza, o medicamento é bem tolerado, altamente disponível e de baixo custo, o que leva a uma recomendação forte a favor do seu uso nessa população. A evidência disponível sugere ausência de benefício em pacientes sem necessidade de O<sub>2</sub> suplementar. Essas recomendações estão em linha com as recomendações das diretrizes identificadas.

### Considerações gerais e para implementação:

As seguintes considerações foram realizadas pelo grupo elaborador das recomendações:

- Se não houver dexametasona disponível, sugerimos os seguintes corticoesteróides:
  - Primeira alternativa: Hidrocortisona, 50mg IV, de 6/6hs;
  - Segunda alternativa: Metilprednisolona 40mg IV, 1x/dia;
  - Outros corticosteróides podem ser utilizados, em doses equivalentes, como prednisona 40mg 1x/dia VO (Tabela 7).
- Não utilizar corticosteroides em pacientes que não demandam oxigênio suplementar;
- O uso de corticosteróides conforme preconizado (baixas doses, limitado a 10 dias) pode ser interrompido abruptamente, não sendo necessário retirada gradual;
- Não há necessidade de continuar o tratamento após alta;

- Corticosteróide oral deve ser utilizado apenas em pacientes com via enteral pérvia, podendo ser administrado junto à alimentação. Não havendo certeza de adequabilidade da VO (por exemplo, paciente crítico), preferir a via IV sempre que possível;
- Há incertezas sobre a dose ótima no paciente em ventilação mecânica, podendo ser utilizado doses maiores, limitadas a 20 mg/dia de dexametasona ou 100 mg/dia de metilprednisolona;
- Não há evidência de benefício para uso de pulsoterapia com corticosteróides no paciente com COVID-19. Não se conhece os efeitos da imunossupressão na evolução da doença, e espera-se aumento do risco de infecções associadas;
- Pacientes com outras indicações para o uso de corticosteróides (por exemplo: asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica exacerbadas, uso prévio devido a doenças reumatológicas, maturação pulmonar em gestantes), devem fazê-lo de acordo com indicação clínica;
- Não é possível fazer recomendação quanto à substituição ou não de dexametasona por hidrocortisona no paciente com COVID-19 e choque séptico, com as duas alternativas sendo válidas nas doses estabelecidas, contudo, ambos não devem ser utilizados concomitantemente.

**Tabela 7: Comparação de glicocorticoides sistêmicos.**

| Corticosteroides             | Doses equivalentes (mg) | Atividade anti-inflamatória (em relação a hidrocortisona)* | Duração do efeito (horas) |
|------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>Duração curta</b>         |                         |                                                            |                           |
| Hidrocortisona (cortisol)    | 20                      | 1                                                          | 8 a 12                    |
| Acetato de cortisona         | 25                      | 0,8                                                        | 8 a 12                    |
| <b>Duração intermediária</b> |                         |                                                            |                           |
| Prednisona                   | 5                       | 4                                                          | 12 a 36                   |
| Prednisolona                 | 5                       | 4                                                          | 12 a 36                   |
| Metilprednisolona            | 4                       | 5                                                          | 12 a 36                   |
| <b>Duração longa</b>         |                         |                                                            |                           |
| Dexametasona                 | 0,75                    | 30                                                         | 36 a 72                   |
| Betametasona                 | 0,6                     | 30                                                         | 36 a 72                   |

\* A dose anti-inflamatória equivalente apresentada é referente a administração oral (VO) ou intravenosa (IV). Potência relativa a administrações intra-articular ou intramuscular podem variar consideravelmente.

Fonte: Adaptada de Furst DE & Saag KG. Glucocorticoid withdrawal (UpToDate), 2021.<sup>19</sup>



## Perfil de evidências:

**Tabela 8: Perfil de evidências - Devemos utilizar corticosteroides em pacientes críticos hospitalizados com COVID-19?**

| Avaliação da certeza                     |                        |                |                    |                    |                    |                              | Sumário de Resultados                                                                                                                                                               |                      |                          |                              |                                                 |
|------------------------------------------|------------------------|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------|
| No de participantes (estudos) Seguimento | Risco de viés          | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão         | Viés de publicação | Qualidade geral da evidência | Taxas de eventos do estudo (%)                                                                                                                                                      |                      | Efeito relativo (IC 95%) | Efeitos absolutos potenciais |                                                 |
|                                          |                        |                |                    |                    |                    |                              | Com controle                                                                                                                                                                        | Com corticosteróides |                          | Risco com controle           | Diferença de risco com corticosteróides         |
| Mortalidade (seguimento: 28 dias)        |                        |                |                    |                    |                    |                              |                                                                                                                                                                                     |                      |                          |                              |                                                 |
| 1844 (7 ECRs)                            | não grave              | não grave      | não grave          | não grave          | nenhum             | ⊕⊕⊕⊕ ALTA                    | 485/1095 (44.3%)                                                                                                                                                                    | 280/749 (37.4%)      | OR 0.66 (0.54 para 0.82) | 443 por 1.000                | 99 menos por 1.000 (de 143 menos para 48 menos) |
| Alta hospitalar (seguimento: 28 dias)    |                        |                |                    |                    |                    |                              |                                                                                                                                                                                     |                      |                          |                              |                                                 |
| 6425 (1 ECR)                             | não grave <sup>a</sup> | não grave      | grave <sup>b</sup> | não grave          | nenhum             | ⊕⊕⊕○ MODERADA                | 2639/4321 (61.1%)                                                                                                                                                                   | 1360/2104 (64.6%)    | RR 1.11 (1.04 para 1.19) | 611 por 1.000                | 67 mais por 1.000 (de 24 mais para 116 mais)    |
| Eventos adversos graves                  |                        |                |                    |                    |                    |                              |                                                                                                                                                                                     |                      |                          |                              |                                                 |
| 696 (6 ECRs)                             | não grave              | não grave      | não grave          | grave <sup>c</sup> | nenhum             | ⊕⊕⊕○ MODERADA                | Seis estudos reportaram 64 eventos entre 354 pacientes randomizados para o grupo corticosteróides e 801 eventos entre 342 pacientes randomizados para o grupo controle (Stem 2020). |                      |                          |                              |                                                 |

IC: intervalo de confiança; OR: razão de chances.

a. Análise ajustada para idade basal

b. Evidência indireta devido a diferentes sistemas de saúde (alocação de recursos de terapia intensiva em um estudo não cego). Evidência indireta para outros corticosteroides.

c. Intervalo de confiança inclui potencial risco e benefício. Ainda, poucos eventos relatados não atendem ao tamanho ótimo da informação e sugerem fragilidade na estimativa.

### Referências:

1. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. JAMA 2020.

2. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. medRxiv 2020: 2020.06.22.20137273

Fonte: adaptada da IDSA.<sup>7</sup>

**Tabela 9: Perfil de evidências - Devemos utilizar corticosteroides em pacientes graves hospitalizados com COVID-19?**

| Avaliação da certeza                     |                        |                |                    |            |                    |                      | Sumário de Resultados                                                                                                                                                                                                               |                      |                             |                              |                                                   |
|------------------------------------------|------------------------|----------------|--------------------|------------|--------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------|
| No de participantes (estudos) Seguimento | Risco de viés          | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Viés de publicação | Avaliação da certeza | Taxas de eventos do estudo (%)                                                                                                                                                                                                      |                      | Efeito relativo (IC 95%)    | Efeitos absolutos potenciais |                                                   |
|                                          |                        |                |                    |            |                    |                      | Com controle                                                                                                                                                                                                                        | Com corticosteróides |                             | Risco com controle           | Diferença de risco com corticosteróides           |
| Mortalidade (seguimento: 28 dias)        |                        |                |                    |            |                    |                      |                                                                                                                                                                                                                                     |                      |                             |                              |                                                   |
| 6425 (1 ECR)                             | não grave <sup>a</sup> | não grave      | grave <sup>b</sup> | não grave  | nenhum             | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA     | 1065/4321 (24.6%)                                                                                                                                                                                                                   | 454/2104 (21.6%)     | RR 0.83<br>(0.74 para 0.92) | 246 por 1.000                | 42 menos por 1.000<br>(de 64 menos para 20 menos) |
| Alta hospitalar (seguimento: 28 dias)    |                        |                |                    |            |                    |                      |                                                                                                                                                                                                                                     |                      |                             |                              |                                                   |
| 6425 (1 ECR)                             | não grave <sup>a</sup> | não grave      | grave <sup>b</sup> | não grave  | nenhum             | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA     | 2639/4321 (61.1%)                                                                                                                                                                                                                   | 1360/2104 (64.6%)    | RR 1.11<br>(1.04 para 1.19) | 611 por 1.000                | 67 mais por 1.000<br>(de 24 mais para 116 mais)   |
| Eventos adversos                         |                        |                |                    |            |                    |                      |                                                                                                                                                                                                                                     |                      |                             |                              |                                                   |
|                                          |                        |                |                    |            |                    |                      | Pacientes que receberam um curto período de corticosteróides apresentaram hiperglicemia, eventos adversos neurológicos (ex. agitação/confusão), supressão adrenal, e risco de infecção (Salton 2020; Henzen 2000; Siemieniuk 2015). |                      |                             |                              |                                                   |

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

a. Análise ajustada para idade basal.

b. Evidência indireta devido a diferentes sistemas de saúde (alocação de recursos de terapia intensiva em um estudo não cego). Evidência indireta para outros corticosteroides.

**Referências:**

1. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. medRxiv 2020: 2020.06.22.20137273. 2020.

Fonte: adaptada da IDSA.<sup>7</sup>

**Tabela 10: Perfil de evidências - Devemos utilizar corticosteroides em pacientes hospitalizados com COVID-19 não recebendo oxigênio suplementar?**

| Avaliação da certeza                     |                    |                |                    |                    |                    |                              | Sumário de Resultados                                                                                                                                                                                                               |                      |                             |                              |                                                 |
|------------------------------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------|
| No de participantes (estudos) Seguimento | Risco de viés      | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão         | Viés de publicação | Qualidade geral da evidência | Taxas de eventos do estudo (%)                                                                                                                                                                                                      |                      | Efeito relativo (IC 95%)    | Efeitos absolutos potenciais |                                                 |
|                                          |                    |                |                    |                    |                    |                              | Com controle                                                                                                                                                                                                                        | Com corticosteróides |                             | Risco com controle           | Diferença de risco com corticosteróides         |
| Mortalidade (seguimento: 28 dias)        |                    |                |                    |                    |                    |                              |                                                                                                                                                                                                                                     |                      |                             |                              |                                                 |
| 1535 (1 ECR)                             | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup> | nenhum             | ⊕⊕○○<br>BAIXA                | 137/1034 (13.2%)                                                                                                                                                                                                                    | 85/501 (17.0%)       | RR 1.22<br>(0.93 para 1.61) | 132 por 1.000                | 29 mais por 1.000<br>(de 9 menos para 81 mais)  |
| Alta hospitalar (seguimento: 28 dias)    |                    |                |                    |                    |                    |                              |                                                                                                                                                                                                                                     |                      |                             |                              |                                                 |
| 1535 (1 ECR)                             | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>c</sup> | nenhum             | ⊕⊕○○<br>BAIXA                | 791/1034 (76.5%)                                                                                                                                                                                                                    | 366/501 (73.1%)      | RR 0.99<br>(0.87 para 1.12) | 765 por 1.000                | 8 menos por 1.000<br>(de 99 menos para 92 mais) |
| Eventos adversos                         |                    |                |                    |                    |                    |                              |                                                                                                                                                                                                                                     |                      |                             |                              |                                                 |
|                                          |                    |                |                    |                    |                    |                              | Pacientes que receberam um curto período de corticosteróides apresentaram hiperglicemia, eventos adversos neurológicos (ex. agitação/confusão), supressão adrenal, e risco de infecção (Salton 2020; Henzen 2000; Siemieniuk 2015). |                      |                             |                              |                                                 |

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

a. Risco de viés devido efeito de subgrupo entre os pacientes que não receberam oxigênio suplementar.

b. Evidência indireta devido a diferentes sistemas de saúde (alocação de recursos de terapia intensiva em um estudo não cego). Evidência indireta para outros corticosteroides.

c. O intervalo de confiança de 95% não exclui potencial risco e benefício.

**Referências:**

1. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. medRxiv 2020: 2020.06.22.20137273.

Fonte: adaptada da IDSA.<sup>7</sup>

## QUESTÃO 2. DEVEMOS UTILIZAR ANTICOAGULANTES EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

**Recomendação 2.1** – Recomendamos o uso de anticoagulantes em doses de profilaxia para tromboembolismo venoso em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência muito baixa).

**Recomendação 2.2** – Sugerimos não utilizar doses intermediárias ou anticoagulação terapêutica em pacientes com COVID-19 sem evidência de tromboembolismo (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).

### Recomendações de outras diretrizes:

Seis diretrizes sugerem ou recomendam o uso de doses profiláticas de anticoagulantes em pacientes com COVID-19 e não recomendam o uso terapêutico rotineiro desses medicamentos.

- *American Society of Hematology (ASH)*: sugere o uso de anticoagulação de intensidade profilática em vez de intensidade intermediária ou terapêutica em pacientes com doença crítica relacionada a COVID-19 que não possuem suspeita ou confirmação de TEV (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa);
- *Australian Taskforce*: sugere o uso de doses profiláticas de anticoagulantes, de preferência heparina de baixo peso molecular (HBPM) (por exemplo, enoxaparina 40 mg uma vez ao dia ou dalteparina 5000 UI uma vez ao dia) em adultos com COVID-19 moderado, grave ou crítico ou outras indicações, a menos que haja uma contra-indicação, tal como risco de sangramento importante. Quando a taxa de filtração glomerular estimada (eTFG) for inferior a 30 mL / min / 1,73m<sup>2</sup>, heparina não fracionada ou doses ajustadas de depuração de HBPM podem ser usadas (por exemplo, enoxaparina 20 mg uma vez ao dia ou dalteparina 2500 UI uma vez ao dia) (consenso de especialistas). Sugere não usar rotineiramente doses terapêuticas de anticoagulantes em pacientes adultos com COVID-19 grave ou crítico. Não há indicação adicional para dosagem terapêutica de anticoagulantes em adultos com COVID-19 grave ou crítico além das melhores práticas atuais (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa);

- *Diretrizes Brasileiras (AMIB, SBI, SBPT)*: recomenda o uso rotineiro de doses profiláticas de anticoagulantes em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte; certeza da evidência muito baixa). Sugere o uso rotineiro de doses terapêuticas de heparina para o tratamento de COVID-19 (recomendação condicional; certeza da evidência muito baixa);
- *SCCM/SSC*: recomenda o uso de tratamento farmacológico para profilaxia de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes graves ou críticos com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada). Sugere não usar rotineiramente anticoagulantes de forma terapêutica fora do ambiente de ensaios clínicos em pacientes graves ou críticos com COVID-19 e sem evidência de TEV (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa);
- *NIH*: pacientes hospitalizados com COVID-19 não devem receber alta hospitalar rotineiramente durante a profilaxia de TEV (graduação AIII). Adultos não gestantes hospitalizados com COVID-19 devem receber anticoagulação em dose profilática (graduação AIII);
- *European Respiratory Society*: recomenda oferecer uma forma de anticoagulação para pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência muito baixa), contudo o painel não foi capaz de realizar recomendação em relação ao medicamento a ser utilizado ou dose (profilaxia, intermediária ou anticoagulação terapêutica).

### Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, utilizamos as evidências apresentadas pelo ASH, datado de 08 de fevereiro de 2021, contemplando apenas evidências de estudos ambulatoriais. O perfil de evidências é apresentado na Tabela 12. Não estão contempladas nessa avaliação: a) um artigo em pré-print e um press release, com resultados combinados dos estudos randomizados REMAP-CAP, o ATTACC e o ACTIV4, em pacientes em ventilação mecânica e sem uso de ventilação mecânica, respectivamente;<sup>20 21</sup> b) o estudo randomizado INSPIRATION avaliando doses profiláticas em comparação a doses intermediárias de anticoagulantes.<sup>22</sup>

O REMAP-CAP, ATTACC e ACTIV4 divulgaram resultados preliminares em relação à avaliação da anticoagulação. *Pre-print* com 1.074 pacientes recebendo suporte ventilatório por CNAF, VNI ou

VM, randomizados para anticoagulação terapêutica ou para profilaxia padrão, não houve diferença significativa entre os grupos, com o grupo recebendo anticoagulação terapêutica tendo piores resultados em termos absolutos e as análises atingindo critérios de futilidade.<sup>21</sup> Em *press release*, com resultados de 1.772 pacientes hospitalizados, não utilizando CNAF, VNI ou VM, a anticoagulação terapêutica foi superior ao tratamento profilático, avaliado por dias livres de suporte orgânico.<sup>21</sup>

O INSPIRATION avaliou os efeitos da dose intermediária (enoxaparina, 1 mg/kg diário) em comparação a dose profilática (enoxaparina, 40 mg/dia) de anticoagulação, em 600 pacientes com COVID-19 admitidos em UTI. Não houve benefício para o desfecho primário, composto por trombose venosa ou arterial, ECMO ou mortalidade em 30 dias (45,7% vs. 44,1%; OR 1,06 [IC 95% 0,76 a 1,48]), com o grupo utilizando dose intermediária tendo maior número de eventos hemorrágicos.<sup>22</sup>

### Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que há incertezas sobre o benefício do uso de anticoagulantes em doses terapêuticas na COVID-19; adicionalmente, a anticoagulação está associada a aumento do risco de eventos hemorrágicos. Evidências também não mostraram benefício com o uso de doses intermediárias de anticoagulantes. Assim, entende-se que não há base para indicar o uso de anticoagulação terapêutica de rotina no momento, devendo essa recomendação ser revista com a publicação de estudos em fase de finalização, como o REMAP-CAP, o ATTACC e o ACTIV4. Uso de anticoagulantes para profilaxia de tromboembolismo venoso é indicado de rotina. Essas recomendações estão em linha com as recomendações das diretrizes identificadas.

### Considerações gerais e para implementação:

As seguintes considerações foram realizadas pelo grupo elaborador das recomendações:

- Sugerimos os seguintes fármacos, com sua posologia apresentada na Tabela 11:
  - Preferencial: Heparina não fracionada (HNF);
  - Alternativa 1: Enoxaparina;



○ Alternativa 2: Fondaparinux.

- A profilaxia está contra-indicada em pacientes com contagem de plaquetas < 30.000 plaquetas por mm<sup>3</sup>;
- Enoxaparina e fondaparinux aparentam ser semelhantes, com a vantagem da enoxaparina possuir maior número de estudos e maior experiência de uso;
- Fondaparinux é indicada em pacientes com suspeita ou diagnóstico de trombocitopenia induzida por heparina (HIT) podendo também ser utilizada preferencialmente em pacientes com trombocitopenia devido a outras etiologias;
- Evitar fondaparinux em pacientes com peso menor que 50 kg pelo maior risco de sangramento;
- Não há indicação do uso de D-dímeros para guiar a utilização de anticoagulantes;
- Não há indicação de uso rotineiro de anticoagulantes no pós-alta devido a COVID-19. A indicação do uso de anticoagulantes no pós-alta deve seguir os mesmos critérios do paciente não COVID-19, de acordo com protocolos institucionais, podendo ser utilizado instrumentos como escore de Pádua e IMPROVE como suporte;
- Manter o uso de anticoagulação em pacientes com indicação clínica específica (ex. fibrilação atrial, tromboembolismo venoso).

**Tabela 11: Posologia de medicamentos anticoagulantes.**

| Medicamento                    | Grupo de pacientes                        | Dose              |
|--------------------------------|-------------------------------------------|-------------------|
| <b>Heparina não fracionada</b> | Dose padrão                               | 5.000 UI SC 8/8h  |
|                                | Pacientes com IMC > 40                    | 10.000 UI 12/12h  |
|                                | Insuficiência renal (ClCr < 30 ml/min)    | 5.000 UI 12/12h   |
| <b>Enoxaparina</b>             | Até 80 kg                                 | 40 mg 1x/dia      |
|                                | Entre 80 e 120 kg                         | 60 mg 1x/dia      |
|                                | Acima de 120 kg                           | 40 mg 12/12h      |
|                                | IMC > 50                                  | 60 mg 12/12h      |
|                                | ClCr < 30 ml/min                          | Não utilizar      |
| <b>Fondaparinux</b>            | Dose padrão                               | 2,5 mg 1x/dia     |
|                                | Insuficiência renal (ClCr 20 a 30 ml/min) | 2,5 mg a cada 48h |
|                                | Insuficiência renal (ClCr < 20 ml/min)    | Não utilizar      |

ClCr: Clearance da creatinina. IMC (índice de massa corpórea) = peso em kg / (altura em cm)<sup>2</sup>; UI: unidades internacionais.

Fonte: elaboração própria.

## Perfil de evidências:

**Tabela 12: Perfil de evidências - Devemos utilizar anticoagulantes em pacientes hospitalizados com COVID-19?**

| Avaliação da certeza                                                                                                                      |                    |                |                    |                          |                    |                              | Sumário de Resultados          |                     |                              |                              |                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------------|--------------------|------------------------------|--------------------------------|---------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------------|
| Nº de participantes (estudos) Seguimento                                                                                                  | Risco de viés      | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão               | Viés de publicação | Qualidade geral da evidência | Taxas de eventos do estudo (%) |                     | Efeito relativo (IC 95%)     | Efeitos absolutos potenciais |                                        |
|                                                                                                                                           |                    |                |                    |                          |                    |                              | Com controle                   | Com anticoagulantes |                              | Risco com controle           | Diferença de risco com anticoagulantes |
| Mortalidade (seguimento: variação 14 dias para 22 dias)                                                                                   |                    |                |                    |                          |                    |                              |                                |                     |                              |                              |                                        |
| (1 estudo observacional)                                                                                                                  | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | muito grave <sup>b</sup> | nenhum             | ⊕○○○<br>MUITO BAIXA          |                                |                     | OR 0.73<br>(0.33 para 1.76)  |                              |                                        |
| Embolismo pulmonar (seguimento: variação 14 dias para 20 dias)                                                                            |                    |                |                    |                          |                    |                              |                                |                     |                              |                              |                                        |
| (1 estudo observacional)                                                                                                                  | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | muito grave <sup>b</sup> | nenhum             | ⊕○○○<br>MUITO BAIXA          |                                |                     | OR 0.09<br>(0.02 para 0.57)  |                              |                                        |
| Trombose venosa profunda da parte superior do membro inferior (extremidade inferior proximal) (seguimento: variação 14 dias para 20 dias) |                    |                |                    |                          |                    |                              |                                |                     |                              |                              |                                        |
| (1 estudo observacional)                                                                                                                  | grave <sup>c</sup> | não grave      | não grave          | muito grave <sup>b</sup> | nenhum             | ⊕○○○<br>MUITO BAIXA          |                                |                     | OR 0.35<br>(0.06 para 2.02)  |                              |                                        |
| Troboembolismo venoso (seguimento: variação 18 dias para 28 dias)                                                                         |                    |                |                    |                          |                    |                              |                                |                     |                              |                              |                                        |
| (1 estudo observacional)                                                                                                                  | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | muito grave <sup>b</sup> | nenhum             | ⊕○○○<br>MUITO BAIXA          |                                |                     | OR 0.87<br>(0.45 para 1.67)  |                              |                                        |
| Sangramento grave (seguimento: média 16 dias)                                                                                             |                    |                |                    |                          |                    |                              |                                |                     |                              |                              |                                        |
| (1 estudo observacional)                                                                                                                  | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | muito grave <sup>b</sup> | nenhum             | ⊕○○○<br>MUITO BAIXA          |                                |                     | OR 3.84<br>(1.44 para 10.21) |                              |                                        |

IC: intervalo de confiança; OR: razão de chances.

a. Viés de seleção, confusão residual e outro risco de viés reduzindo a certeza nos estudos não randomizados.

b. Número muito pequeno de eventos e pacientes incluídos nos estudos de intervenção.

c. Estimativa do efeito relativo não é ajustada para potenciais confundidores.

### Referências:

American Society of Hematology (ASH). Disponível em: <https://covid19.remap.org/recommendation/87c3e76a-79bd-4183-97ed-c0a0cb89c0df>

Fonte: adaptada da ASH. <sup>13</sup>

### QUESTÃO 3. DEVEMOS UTILIZAR ANTIMICROBIANOS EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

**Recomendação 3.1** – Recomendamos não utilizar antimicrobianos em pacientes com COVID-19, sem suspeita de infecção bacteriana (recomendação forte, certeza da evidência muito baixa).

#### Recomendações de outras diretrizes:

Das diretrizes consideradas, apenas duas avaliaram o uso de antimicrobianos em pacientes com COVID-19:

- *Diretrizes Brasileiras (AMIB, SBI, SBPT)*: recomenda o uso de antibacterianos em pacientes com COVID-19 com suspeita de infecção bacteriana (recomendação não graduada);
- *NICE*: não indica o uso de antibióticos para prevenir ou tratar pacientes com COVID-19 (recomendação não graduada).

#### Resumo das evidências:

Não foram encontradas evidências sobre o uso de antimicrobianos em pacientes hospitalizados. A taxa de co-infecção e de infecção secundária em pacientes com COVID-19 é relativamente baixa.<sup>23</sup>

#### Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações julgou que não há base para uso de antimicrobianos de rotina para pacientes com COVID-19, sem suspeita de infecção bacteriana associada, uma vez que a co-infecção é incomum, assim, decidiu por não recomendar o seu uso.

## Considerações gerais e para implementação:

As seguintes considerações foram realizadas pelo grupo elaborador das recomendações:

- Pacientes que na admissão estiverem com suspeita de sepse, sem diagnóstico definido de COVID-19, devem ser manejados de acordo com o protocolo institucional de sepse;
- Pacientes com COVID-19 que na admissão hospitalar apresentam potencial foco infeccioso bacteriano (ex. consolidação radiológica pulmonar, leucocitose na ausência de uso de corticoesteroides, secreção purulenta), são potenciais candidatos ao uso empírico de antimicrobianos. O início deve ser baseado em julgamento clínico, fatores de risco do paciente e epidemiologia local;
- Ao decidir pelo início de antimicrobianos, coletar culturas bacterianas previamente ao início do seu uso (hemocultura e cultura do sítio de suspeição). A terapia empírica deve ser baseada em orientações do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar local e/ou protocolos institucionais de uso de antimicrobianos. A terapia antimicrobiana deve ser reavaliada diariamente para de-escalonamento ou suspensão;
- Manter alto nível de suspeição para Infecções relacionadas à assistência à saúde, como pneumonia associada à ventilação mecânica, infecção do trato urinário e infecção de cateter.

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - Por Deborah Almeida Gelli - Matrícula 15247 em 22/07/2021 às 17:20:33

#### QUESTÃO 4. DEVEMOS UTILIZAR TOCILIZUMABE EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

**Recomendação 4.1** – É clinicamente indicada a utilização do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 em uso de VNI ou CNAF, contudo não é possível recomendar no momento (maio/2021), pois não há aprovação em bula para essa indicação e há incertezas no acesso ao medicamento devido à indisponibilidade para suprir a demanda potencial (sem recomendação, certeza da evidência moderada).

**Recomendação 4.2** – Sugerimos não utilizar tocilizumabe em pacientes em VM (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).

#### Recomendações de outras diretrizes:

Das diretrizes consideradas, seis avaliaram o tocilizumabe, onde duas diretrizes recomendam o uso de tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19, três diretrizes sugerem o uso de tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 e uma diretriz sugere não utilizar tocilizumabe de rotina no tratamento da COVID-19. Digno de nota, as diretrizes que indicam o uso possuem recomendações mais recentes, contemplando estudos recentemente publicados

- *Australian Taskforce*: sugere o uso de tocilizumabe para o tratamento de pacientes com COVID-19 que requerem oxigênio suplementar, particularmente onde há evidência de inflamação sistêmica (recomendação condicional, certeza de evidência moderada);
- *IDSA*: sugere o uso de tocilizumabe adicionado ao tratamento padrão (ou seja esteróides) em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave ou crítico que apresentam marcadores elevados de inflamação sistêmica (recomendação condicional, certeza de evidência baixa);
- *Diretrizes Brasileiras (AMIB, SBI, SBPT)*: sugere não utilizar tocilizumabe de rotina no tratamento da COVID-19 (recomendação fraca, certeza de evidência muito baixa);
- *NICE*: recomenda o uso de tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 que estejam recebendo ou concluíram um curto período de tempo de corticosteróides, como dexametasona, sem evidência de infecção bacteriana ou

viral (diferente de SARS-CoV-2) podendo ser agravado pelo tocilizumabe. Ainda, necessitando de oxigênio suplementar e nível de proteína C reativa de 75 mg / litro ou mais, ou estão dentro de 48 horas após o início do oxigênio nasal de alto fluxo, pressão positiva contínua nas vias aéreas, ventilação não invasiva ou ventilação mecânica invasiva (recomendação forte, certeza de evidência moderada);

- *NIH*: recomenda o uso de tocilizumabe em pacientes com COVID-19 que foram hospitalizados recentemente e que apresentam necessidades crescentes de oxigênio e inflamação sistêmica (graduação BIIa);
- *European Respiratory Society*: sugere o uso de terapia de anticorpo monoclonal antagonista do receptor de IL-6 para pacientes hospitalizados com COVID-19 que necessitem de oxigênio ou suporte ventilatório (recomendação condicional, certeza de evidência baixo). Além disso, sugere não oferecer terapia de anticorpo monoclonal antagonista do receptor de IL-6 para pacientes que não necessitem de oxigênio suplementar (recomendação condicional, certeza de evidência baixa).

## Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, utilizamos as evidências apresentadas pelo IDSA, data de 17 de fevereiro de 2021, que contempla as evidências de forma atualizada, não tendo sido identificadas novas evidências relevantes que pudessem ter impacto na tomada de decisão. O perfil de evidências está apresentado na Tabela 13, correspondendo a pacientes hospitalizados com COVID-19.

Foram identificados oito estudos clínicos.<sup>24-31</sup> Entre pacientes hospitalizados, o tocilizumabe apresentou uma tendência na redução de mortalidade aos 28 dias (RR 0,91 [IC 95% 0,79 a 1,04], certeza de evidência moderada) e também demonstrou um menor risco relativo para deterioração clínica, definida como morte, necessidade de ventilação mecânica, ECMO ou admissão na UTI (RR 0,83 [IC 95% 0,77 a 0,89], certeza de evidência moderada), comparado a placebo ou cuidados usuais.

Dois estudos, RECOVERY e REMAP-CAP, contribuíram com maior peso na análise.<sup>32-33</sup> No estudo RECOVERY, foram randomizados 4116 participantes com hipóxia (saturação de oxigênio < 92% ou em oxigenioterapia) e com evidências de inflamação sistêmica (proteína C-reativa ≥ 75 mg/L)



para terapia usual ou terapia usual associada a tocilizumabe intravenoso (1ª dose de 400 a 800 mg, ajustada para o peso; uma segunda dose poderia ser administrada após 12-24h, caso as condições do paciente não melhorassem). A idade dos pacientes foi  $64 \pm 14$  anos, 45% não estavam recebendo suporte respiratório, exceto oxigenoterapia simples (nove pacientes não estavam recebendo oxigênio na randomização), 41% em suporte respiratório não invasivo (incluindo oxigênio nasal de alto fluxo, via aérea positiva contínua pressão e ventilação não invasiva) e 14% estavam em ventilação mecânica invasiva. O uso do tocilizumabe esteve associado a uma menor taxa de mortalidade (31% vs. 35%; RR 0,85 [IC 95% 0,76 a 0,94]) e maior probabilidade de alta hospitalar vivo em 28 dias (57% vs. 50%; RR 1,22 [IC 95% 1,12 a 1,33]), quando comparado aos cuidados usuais. Entre os pacientes que não estavam em ventilação mecânica invasiva no início do estudo, o uso de tocilizumabe foi associado a um menor risco de progressão para ventilação mecânica ou óbito (35% vs. 42%; RR 0,84 [IC 95% 0,77 a 0,92]) em comparação aos cuidados usuais. O risco de evolução para óbito ou uso de ventilação mecânica também foi menor nos pacientes que receberam tocilizumabe e que estavam sem uso de suporte ventilatório no início do estudo (RR 0,82 [IC 95% 0,69 a 0,96]), assim como nos que estavam em uso de ventilação não invasiva (RR 0,89 [IC 95% 0,80 a 0,98]), quando comparados aos casos em cuidados usuais. O tocilizumabe reduziu o risco de óbito em 28 dias tanto no grupo sem suporte ventilatório (RR 0,81 [IC 95% 0,67 a 0,99]) quanto em ventilação não invasiva (RR 0,86 [IC 95% 0,74 a 1,00]) e, por outro lado, não reduziu a mortalidade entre os pacientes em ventilação mecânica invasiva (RR 0,93 [IC 95% 0,74 a 1,18]) comparado aos cuidados usuais. Digno de nota, o benefício foi observado apenas nos pacientes que estavam em uso de corticoesteróides.

O estudo REMAP-CAP avaliou os efeitos do tocilizumabe (8 mg/kg, com um limite de 800 mg, intravenoso; a dose poderia ser repetida caso o paciente apresentasse melhora insuficiente) e do sarilumabe (400 mg, intravenoso) em pacientes críticos com COVID-19, que estivessem recebendo terapia de suporte respiratório ou cardiovascular há no máximo 24h na UTI. Um total de 895 pacientes foram randomizados e o desfecho principal do estudo foi o total de dias livres de suporte respiratório e cardiovascular, sendo calculado o número de dias sem suporte até o dia 21º dia de internação, ou seja, um resultado maior representa uma recuperação mais rápida. A idade dos pacientes foi  $61 \pm 13$  anos e todos os pacientes (exceto 3) estavam recebendo suporte respiratório no momento da randomização, sendo 29% em oxigênio por cânula nasal de alto fluxo, 42% em ventilação não invasiva e 29% em ventilação mecânica invasiva. O número médio de dias sem suporte respiratório ou cardiovascular foi de 10 (intervalo interquartil -1 a

16) no grupo tocilizumabe, 11 (intervalo interquartil 0 a 16) no grupo sarilumabe e 0 (intervalo interquartil -1 a 15) no grupo de controle. O OR ajustado para sobrevida intra hospitalar foi de 1,64 (intervalo de credibilidade de 95% 1,14 a 2,35) para tocilizumabe e 2,01 (intervalo de credibilidade de 95% 1,18 a 4,71) para sarilumab, comparados ao grupo controle. O OR ajustado para sobrevida nos pacientes que estavam em ventilação mecânica foi 1,87 (intervalo de credibilidade de 95% 1,26 a 2,81) e nos em ventilação mecânica foi de 1,51 (intervalo de credibilidade de 95% 0,88 a 2,63).

### Justificativa para a recomendação:

O painel entende que há benefício com o uso de tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19, em uso de oxigênio suplementar, que não estão em ventilação mecânica. Contudo, não é possível recomendar de rotina uma vez que não há suprimento do medicamento suficiente para atender a população que poderia potencialmente se beneficiar com a intervenção. Na disponibilidade limitada do medicamento, caso opte-se por seu uso, o mesmo deve ser oferecido para pacientes que apresentem deterioração clínica recente, com início de VNI ou CNAF nas últimas 24hs e risco de progressão para VM. Não há benefício definido para pacientes hospitalizados em uso de VM, assim, no contexto atual, seu uso nessa população não é recomendado.

Apesar das evidências apresentadas, é importante salientar que a prescrição desse imunomodulador em pacientes com COVID-19 não é prevista em bula, não tendo sido avaliado pela ANVISA, com até o momento a detentora do registro não solicitando sua ampliação de uso. Nesse sentido, a própria fabricante do produto alertou para um excesso de demanda que pode prejudicar os pacientes para os quais a medicação tem indicação estabelecida, principalmente artrite reumatoide grave, pela falta de estoque do fármaco devido à prescrição em casos COVID-19.<sup>34 35</sup>

### Considerações gerais e para implementação:

As seguintes considerações foram realizadas pelo grupo elaborador das recomendações:

- No momento, se houver disponibilidade de tocilizumabe, devem ser priorizados

os pacientes que possuem maior potencial de benefício com seu uso. Seguir julgamento clínico, priorizando-se pacientes que apresentem deterioração clínica recente, com início de VNI ou CNAF nas últimas 24hs e risco de progressão para VM. O tocilizumabe deve ser utilizado preferencialmente em pacientes com aumento de marcadores inflamatórios tais como proteína C reativa, ferritina e desidrogenase láctica.

- Apesar de estudos mostrarem que há benefício nos pacientes em uso de oxigênio em baixo fluxo, esse grupo não deve ser priorizado. Esses pacientes devem ser monitorados e, havendo deterioração clínica com necessidade de VNI ou CNAF, passam a ser grupo prioritário para o seu uso.
- Deve-se atentar para a presença de infecções latentes como tuberculose e parasitoses, nas quais o uso de tocilizumabe pode promover reativação, em especial no paciente grave, já em uso de corticoesteróide.
- O tocilizumabe não deve ser utilizado em pacientes com presença ou suspeita de infecções bacterianas associadas. Deve-se utilizar com cautela em pacientes imunossuprimidos. O medicamento não deve ser utilizado em pacientes com neutropenia (<500 células), plaquetopenia (<50.000) ou transaminases cinco vezes acima do limite da normalidade;
- O uso do tocilizumabe deve ser preferencial em hospitais que já possuem experiência com o seu uso e com manejo de seus potenciais eventos adversos.
- O Tocilizumabe deverá ser utilizado na dose de 8 mg/kg, em dose única, IV, respeitando a dosagem máxima de 800 mg. Não deve ser utilizada uma segunda dose de tocilizumabe enquanto o suprimento desse medicamento não estiver estabilizado.
- Caso seja utilizado, deverá sempre ser acompanhado de corticoesteróides, sendo dexametasona 6 mg IV ou VO o regime recomendado.

## Perfil de evidências:

**Tabela 13: Perfil de evidências - Devemos utilizar tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19?**

| Avaliação da certeza                                             |                        |                |                    |                        |                    |                              | Sumário de Resultados          |                  |                                    |                              |                                                          |
|------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------|--------------------|------------------------|--------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------|------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------|
| No de participantes (estudos) Follow-up                          | Risco de viés          | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão             | Viés de publicação | Qualidade geral da evidência | Taxas de eventos do estudo (%) |                  | Efeito relativo (IC 95%)           | Efeitos absolutos potenciais |                                                          |
|                                                                  |                        |                |                    |                        |                    |                              | Com controle                   | Com tocilizumabe |                                    | Risco com controle           | Diferença de risco com tocilizumabe                      |
| Mortalidade (seguimento: variação 28 dias para 30 dias)          |                        |                |                    |                        |                    |                              |                                |                  |                                    |                              |                                                          |
| 6334 (8 ECRs)                                                    | não grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup>     | nenhum             | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA             | 893/3054 (29.2%)               | 810/3280 (24.7%) | <b>RR 0.91</b><br>(0.79 para 1.04) | 292 por 1.000                | <b>26 menos por 1.000</b><br>(de 61 menos para 12 mais)  |
| Deterioração clínica (seguimento: variação 14 dias para 30 dias) |                        |                |                    |                        |                    |                              |                                |                  |                                    |                              |                                                          |
| 5215 (8 ECRs)                                                    | grave <sup>c</sup>     | não grave      | não grave          | não grave <sup>d</sup> | nenhum             | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA             | 939/2503 (37.5%)               | 799/2712 (29.5%) | <b>RR 0.83</b><br>(0.77 para 0.89) | 375 por 1.000                | <b>64 menos por 1.000</b><br>(de 86 menos para 41 menos) |
| Eventos adversos graves                                          |                        |                |                    |                        |                    |                              |                                |                  |                                    |                              |                                                          |
| 2195 (7 ECRs)                                                    | grave <sup>c</sup>     | não grave      | não grave          | grave <sup>e</sup>     | nenhum             | ⊕⊕○○<br>BAIXA                | 141/946 (14.9%)                | 210/1249 (16.8%) | <b>RR 0.89</b><br>(0.74 para 1.07) | 149 por 1.000                | <b>16 menos por 1.000</b><br>(de 39 menos para 10 mais)  |

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

a. Apesar de alguns estudos não serem cegados para os participantes e investigadores, é improvável que afete o desfecho mortalidade.

b. Intervalo de confiança de 95% inclui tanto benefício quanto risco.

c. Em alguns estudos faltou cegamento e, devido ao mecanismo de tocilizumabe (redução do marcador inflamatório), é provável que tenha ocorrido quebra de ocultação nos estudos cegos.

d. Definição de deterioração clínica variou, com todos os estudos incluindo necessidade de ventilação e morte, mas outros estudos incluíram necessidade de admissão na UTI (2 estudos) ou relação PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> inferior a 150 mmHg.

e. Intervalo de confiança inclui potencial risco e benefício. Ainda, poucos eventos relatados não atendem ao tamanho ótimo da informação e sugerem fragilidade na estimativa.

### Referências:

1. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary report. medRxiv 2021: Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.07.21249390v2.full> [Preprint 9 January 2021].

2. Rosas I, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. medRxiv 2020: Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442> [Preprint 12 September 2020].
  3. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2020; 181(1): 32-40.
  4. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med 2021; 384(1): 20-30.
  5. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Intern Med 2020; 181(1): 24-31.
  6. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. N Engl J Med 2020; 383: 2333-44.
  7. Veiga VC, Prats J, Farias DLC, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. BMJ 2021; 372: n84.
  8. Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv 2021: Available at: <https://doi.org/10.1101/2021.02.11.21249258> [Preprint 11 February 2021].
- Fonte: adaptada da IDSA.<sup>7</sup>

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 15247 em 2/07/2021 às 17:20:33

## QUESTÃO 5. DEVEMOS UTILIZAR CLOROQUINA OU HIDROXICLOROQUINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

**Recomendação 5.1** – Recomendamos não utilizar cloroquina ou hidroxicloroquina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

### Recomendações de outras diretrizes:

Das diretrizes consideradas, sete fizeram recomendações referentes ao uso de hidroxicloroquina e cloroquina. Nenhuma diretriz recomendou o uso desses medicamentos no tratamento dos pacientes com COVID-19.

- *Australian Taskforce*: recomenda não utilizar hidroxicloroquina (HCQ) no tratamento de pacientes com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência alta);
- *IDSA*: recomenda não utilizar hidroxicloroquina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada). Além disso, recomenda não utilizar hidroxicloroquina em associação com azitromicina (recomendação forte, certeza da evidência baixa);
- *Diretrizes Brasileiras (AMIB, SBI, SBPT)*: sugere não utilizar hidroxicloroquina ou cloroquina (CQ) de rotina no tratamento de pacientes com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência baixa);
- *SCCM/SSC*: recomenda não utilizar hidroxicloroquina em pacientes adultos com COVID-19 grave ou crítica (recomendação forte, certeza da evidência moderada);
- *OMS*: recomenda não utilizar hidroxicloroquina ou cloroquina no tratamento de pacientes com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada);
- *NIH*: recomenda não utilizar hidroxicloroquina ou cloroquina (associado ou não ao uso de azitromicina) no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19 (graduação AI). Além disso, recomenda não utilizar hidroxicloroquina de alta dose no tratamento de pacientes com COVID-19 (graduação AI);
- *European Respiratory Society*: recomenda não utilizar hidroxicloroquina em pacientes com COVID-19 (hospitalizados ou não) (recomendação forte, certeza da evidência moderada). Além disso, recomenda não utilizar hidroxicloroquina em



associação com azitromicina no tratamento de pacientes com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência moderada);

### Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, utilizamos as evidências apresentadas pelo IDSA, data de 23 de dezembro de 2020, que contempla as evidências de forma atualizada, não tendo sido identificadas novas evidências relevantes que pudessem ter impacto na tomada de decisão. O perfil de evidências está apresentado na Tabela 14, correspondendo a pacientes hospitalizados com COVID-19.

Cinco ensaios clínicos randomizados apresentaram tendência de mortalidade em pacientes tratados com HCQ em comparação aos que não fizeram uso do medicamento (RR 1,08 [IC 95% 0,99 a 1,19]).<sup>36-38</sup>

Um ensaio clínico randomizado identificou que pacientes tratados com HCQ apresentaram mediana de tempo de internação maior em comparação com pacientes não tratados (mediana de 16 dias vs. 13 dias) e menor probabilidade de receberem alta com vida no 28º dia do estudo (RR 0,92 [IC 95% 0,85 a 0,99]).<sup>37</sup>

Em relação a segurança, considerando o conjunto de evidências, o tratamento com HCQ pode aumentar o risco de efeitos adversos (RR 2,36 [IC 95% 1,49 a 3,75]) e de efeitos adversos graves (OR ajustado 1,26 [IC 95% 0,56 a 2,84]).<sup>36 39-41</sup> Um ECR e dois estudos não randomizados demonstraram aumento do risco de prolongamento do intervalo QT nos pacientes tratados com hidroxicloroquina em comparação aos pacientes não tratados (RR 8,47 [IC 95% 1,14 a 63,03] e RR 2,89 [IC 95% 1,62 a 5,16]).<sup>36 42 43</sup> Por fim, um estudo observou percentual maior de pacientes que tiveram arritmias no grupo que fez uso de HCQ em comparação ao grupo de pacientes que não utilizou o medicamento (16% vs. 10%; RR 1,56 [IC 95% 0,97 a 2,50]).<sup>43</sup>

### Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que as evidências não apresentam benefício com o uso de hidroxicloroquina ou cloroquina em pacientes hospitalizados com COVID-19. O medicamento não foi recomendado por nenhuma das diretrizes identificadas.

## Considerações gerais e para implementação:

As seguintes considerações foram realizadas pelo grupo elaborador das recomendações:

- A cloroquina e a hidroxicloroquina não devem ser utilizadas, independentemente da via de administração (oral, inalatória ou outras);
- Pacientes que vêm em uso de cloroquina ou hidroxicloroquina devido a outras condições de saúde (ex. doenças reumatológicas, malária) devem manter o seu uso.

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145247 em 22/07/2021 às 17:20:33

## Perfil de evidências:

**Tabela 14: Perfil de evidências - Devemos utilizar cloroquina ou hidroxicloroquina em pacientes hospitalizados com COVID-19?**

| Avaliação da certeza                                                                      |                          |                |                        |                          |                    |                      | Sumário de Resultados          |                       |                             |                              |                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------|------------------------|--------------------------|--------------------|----------------------|--------------------------------|-----------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Nº de participantes (estudos) Seguimento                                                  | Risco de viés            | Inconsistência | Evidência indireta     | Imprecisão               | Viés de publicação | Avaliação da certeza | Taxas de eventos do estudo (%) |                       | Efeito relativo (IC 95%)    | Efeitos absolutos potenciais |                                                           |
|                                                                                           |                          |                |                        |                          |                    |                      | Com controle                   | Com hidroxicloroquina |                             | Risco com controle           | Diferença de risco com hidroxicloroquina                  |
| Mortalidade (seguimento: variação 22 dias para 49 dias)                                   |                          |                |                        |                          |                    |                      |                                |                       |                             |                              |                                                           |
| 7508 (5 ECRs)                                                                             | não grave <sup>a</sup>   | não grave      | não grave <sup>b</sup> | grave <sup>c</sup>       | nenhum             | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA     | 908/4532 (20.0%)               | 561/2976 (18.9%)      | RR 1.08<br>(0.99 para 1.19) | 200 por 1.000                | 16 mais por 1.000<br>(de 2 menos para 38 mais)            |
| Estado clínico (avaliado com: Escala de 7 pontos; mais alto significa piora da gravidade) |                          |                |                        |                          |                    |                      |                                |                       |                             |                              |                                                           |
| 332 (1 ECR)                                                                               | grave <sup>d</sup>       | não grave      | não grave              | grave <sup>e</sup>       | nenhum             | ⊕⊕○○<br>BAIXA        | 173                            | 159                   | -                           | A média estado clínico foi 0 | DM 1.21 mais alto<br>(0.69 mais alto para 2.11 mais alto) |
| Progressão para ventilação mecânica invasiva                                              |                          |                |                        |                          |                    |                      |                                |                       |                             |                              |                                                           |
| 5609 (2 ECRs)                                                                             | grave <sup>f</sup>       | não grave      | não grave              | grave <sup>c</sup>       | nenhum             | ⊕⊕○○<br>BAIXA        | 281/3447 (8.2%)                | 193/2162 (8.9%)       | RR 1.10<br>(0.92 para 1.31) | 82 por 1.000                 | 8 mais por 1.000<br>(de 7 menos para 25 mais)             |
| Arritmias                                                                                 |                          |                |                        |                          |                    |                      |                                |                       |                             |                              |                                                           |
| 492 (1 estudo observacional)                                                              | muito grave <sup>g</sup> | não grave      | não grave              | muito grave <sup>e</sup> | nenhum             | ⊕○○○<br>MUITO BAIXA  | 23/221 (10.4%)                 | 44/271 (16.2%)        | RR 1.56<br>(0.97 para 2.50) | 104 por 1.000                | 58 mais por 1.000<br>(de 3 menos para 156 mais)           |
| Eventos adversos                                                                          |                          |                |                        |                          |                    |                      |                                |                       |                             |                              |                                                           |
| 491 (4 ECRs)                                                                              | grave <sup>h</sup>       | não grave      | não grave              | grave <sup>e</sup>       | nenhum             | ⊕⊕○○<br>BAIXA        | 18/176 (10.2%)                 | 94/315 (29.8%)        | RR 2.36<br>(1.49 para 3.75) | 102 por 1.000                | 139 mais por 1.000<br>(de 50 mais para 281 mais)          |

| Avaliação da certeza                                                                                                                                                                                           |                            |           |           |                          |        | Sumário de Resultados |               |                |                                     |              |                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------|-----------|--------------------------|--------|-----------------------|---------------|----------------|-------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------|
| Eventos adversos graves (avaliado com: evento médico adverso que leva à morte, uma experiência com risco de vida, prolongamento da hospitalização ou deficiência ou incapacidade persistente ou significativa) |                            |           |           |                          |        |                       |               |                |                                     |              |                                                          |
| 479<br>(1 ECR)                                                                                                                                                                                                 | não grave                  | não grave | não grave | muito grave <sup>e</sup> | nenhum | ⊕⊕○○<br>BAIXA         | 11/237 (4.6%) | 14/242 (5.8%)  | <b>OR 1.26</b><br>(0.56 para 2.84)  | 46 por 1.000 | <b>11 mais por 1.000</b><br>(de 20 menos para 75 mais)   |
| Prolongamento QT (ECR)                                                                                                                                                                                         |                            |           |           |                          |        |                       |               |                |                                     |              |                                                          |
| 147<br>(1 ECR)                                                                                                                                                                                                 | não grave                  | não grave | não grave | muito grave <sup>f</sup> | nenhum | ⊕⊕○○<br>BAIXA         | 1/58 (1.7%)   | 13/89 (14.6%)  | <b>RR 8.47</b><br>(1.14 para 63.03) | 17 por 1.000 | <b>129 mais por 1.000</b><br>(de 2 mais para 1.000 mais) |
| Prolongamento QT (EC não randomizado)                                                                                                                                                                          |                            |           |           |                          |        |                       |               |                |                                     |              |                                                          |
| 666<br>(2 estudos observacionais)                                                                                                                                                                              | muito grave <sup>g,i</sup> | não grave | não grave | grave <sup>f</sup>       | nenhum | ⊕○○○<br>MUITO BAIXA   | 13/311 (4.2%) | 46/355 (13.0%) | <b>RR 2.89</b><br>(1.62 para 5.16)  | 42 por 1.000 | <b>79 mais por 1.000</b><br>(de 26 mais para 174 mais)   |

DM: diferença da média; IC: intervalo de confiança; OR: razão de chances; RR: risco relativo.

a. Co-intervenções foram fornecidas aos pacientes em ambos os estudos, mas equilibradas entre os braços.

b. Cavalcanti 2020 exclui pessoas que recebem oxigênio suplementar a uma taxa de mais de 4 litros por minuto.

c. O IC 95% não pode excluir o potencial risco ou benefício.

d. Cavalcanti foi um ensaio clínico aberto.

e. O IC 95% inclui o potencial risco e benefício. Poucos eventos sugerem o potencial fragilidade na estimativa.

f. Poucos eventos sugerem potencial fragilidade na estimativa.

g. Preocupações com confusão não avaliada e residual. Múltiplas co-intervenções recebidas entre os braços.

h. Não relataram sobre cegamento (incluindo comitê de adjudicação de resultados), geração de sequência ou ocultação de alocação; Chen J 2020: todos os pacientes receberam alfa interferon nebulizado, 80% vs. 67,7% dos indivíduos receberam Abidol no braço da hidroxicloroquina vs. placebo, respectivamente. Dois indivíduos no braço de controle receberam lopinavir / ritonavir

i. Mahevas 2020 não relata eventos adversos no braço de comparação

#### Referências:

1. Recovery Collaborative Group, Horby P, Mafham M, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med 2020; 383(21): 2030-40.
2. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. N Engl J Med 2020.
3. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. N Engl J Med 2020.
4. Self WH, Semler MW, Leither L, et al. Effect of hydroxychloroquine on clinical status at 14 days in hospitalized patients with COVID-19: A randomized clinical trial. JAMA 2020
5. Ulrich RJ, Troxel AB, Carmody E, et al. Treating COVID-19 With Hydroxychloroquine (TEACH): A Multicenter, Double-Blind Randomized Controlled Trial in Hospitalized Patients Open Forum Infect Dis 2020
6. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. Jama 2020.
7. Chen J, Liu D, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. Journal of Zhejiang University (Medical Sciences) 2020; 49(2): 215-9.
8. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv 2020.
9. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. BMJ 2020; 369.
10. Mahevas M, Tran V-T, Roumier M, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. MedRxiv 2020. Fonte: adaptada da IDSA.<sup>7</sup>

## QUESTÃO 6. DEVEMOS UTILIZAR AZITROMICINA (AZ) EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

**Recomendação 6.1** – Recomendamos não utilizar azitromicina, associado ou não a cloroquina ou hidroxicloroquina, em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência baixa).

### Recomendações de outras diretrizes:

Das diretrizes consideradas, cinco fizeram recomendações referentes ao uso de azitromicina, em associação com hidroxicloroquina ou não. Nenhuma diretriz recomendou o uso desses medicamentos no tratamento dos pacientes com COVID-19.

- *Australian Taskforce*: não recomenda o uso de azitromicina no tratamento de pacientes com COVID-19 (recomendação forte, certeza de evidência baixa);
- *IDSA*: recomenda não utilizar hidroxicloroquina em associação com azitromicina em pacientes com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência baixa);
- *Diretrizes Brasileiras (AMIB, SBI, SBPT)*: sugere não utilizar a combinação de hidroxicloroquina ou cloroquina e azitromicina de rotina no tratamento de pacientes com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa);
- *NIH*: recomenda não utilizar a combinação de hidroxicloroquina ou cloroquina e azitromicina no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19 (graduação AI);
- *European Respiratory Society*: recomenda não utilizar hidroxicloroquina em associação com azitromicina no tratamento de pacientes com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).

### Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, utilizamos as evidências apresentadas pelo IDSA, data de 23 de dezembro de 2020, que contempla as evidências de forma atualizada, não tendo sido identificadas novas evidências relevantes que pudessem ter impacto na tomada de decisão. O perfil de evidências está apresentado na Tabela 15, correspondendo a pacientes hospitalizados com COVID-19.

Um ensaio clínico randomizado não descartou o risco de mortalidade intra-hospitalar em pacientes tratados com uma combinação de hidroxiquina e azitromicina (HCQ + AZ) (HR 0,64 [IC 95% 0,18 a 2,21]). Três estudos não randomizados não identificaram associação entre tratamento com HCQ + AZ e mortalidade (Ip et al., 2020: HR 0,98 [IC 95% 0,75 a 1,28]; Magagnoli et al., 2020: HR ajustado 0,89 [IC 95% 0,45 a 1,77]; Rosenberg et al., 2020: HR ajustado 1,35 [IC 95% 0,79 a 2,40]).<sup>43-45</sup> Ensaio clínico randomizado realizado no Brasil com 447 pacientes graves ou críticos hospitalizados por COVID-19, avaliando a associação de hidroxiquina e azitromicina, comparado a hidroxiquina, não identificou diferença significativa na melhora clínica com a associação dos dois medicamentos, com o grupo controle possuindo resultados absolutos mais favoráveis (OR 1,36 [IC 95% 0,94 a 1,97]; valor-p = 0,11).<sup>46</sup>

Em relação a segurança do medicamento, um ECR demonstrou aumento do risco de prolongamento do intervalo QT em pacientes tratados com HCQ + AZ (RR 8,50 [IC 95% 1,16 a 62,31]).<sup>36</sup> Além disso, dois estudos reportaram prolongamento do intervalo QT em 10 dos 95 pacientes avaliados, demonstrando risco elevado para arritmias clinicamente relevantes em pacientes que fizeram uso de HCQ + AZ.<sup>47-48</sup> Por fim, um estudo de caso-controle que avaliou pacientes com COVID-19 tratados com HCQ + AZ (n = 22) em comparação a pacientes saudáveis (n = 34) identificou valores maiores mínimos (415 vs. 376 ms), médios (453 vs. 407 ms) e máximos (533 vs. 452 ms) de intervalo QTc.<sup>49</sup>

### **Justificativa para a recomendação:**

O painel de recomendações considerou que as evidências não apresentam benefício com o uso de azitromicina em pacientes hospitalizados com COVID-19. O medicamento não foi recomendado por diretrizes internacionais.

### **Considerações gerais e para implementação:**

A azitromicina pode ser utilizada na presença ou suspeita de infecção bacteriana, de acordo com orientações do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar local e/ou protocolos institucionais de uso de antimicrobianos.



## Perfil de evidências:

**Tabela 15: Perfil de evidências - Devemos utilizar azitromicina em pacientes hospitalizados com COVID-19?**

| Avaliação da certeza                                                                                        |                          |                    |                        |                            |                    |                      | Sumário de Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                      |                          |                              |                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------|------------------------|----------------------------|--------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Nº de participantes (estudos) Seguimento                                                                    | Risco de viés            | Inconsistência     | Evidência indireta     | Imprecisão                 | Viés de publicação | Avaliação da certeza | Taxas de eventos do estudo (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                      | Efeito relativo (IC 95%) | Efeitos absolutos potenciais |                                                         |
|                                                                                                             |                          |                    |                        |                            |                    |                      | Com controle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Com hidroxicloroquina e azitromicina |                          | Risco com controle           | Diferença de risco com hidroxicloroquina e azitromicina |
| Mortalidade (ECR) (seguimento: variação 22 dias para 49 dias)                                               |                          |                    |                        |                            |                    |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                      |                          |                              |                                                         |
| 345 (1 ECR)                                                                                                 | grave <sup>a</sup>       | não grave          | não grave <sup>b</sup> | muito grave <sup>c,d</sup> | nenhum             | ⊕○○○<br>MUITO BAIXA  | 6/173 (3.5%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 5/172 (2.9%)                         | HR 0.64 (0.18 para 2.21) | 35 por 1.000                 | 12 menos por 1.000 (de 28 menos para 40 mais)           |
| Mortalidade (EC não randomizado)                                                                            |                          |                    |                        |                            |                    |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                      |                          |                              |                                                         |
| (3 estudos observacionais)                                                                                  | muito grave <sup>e</sup> | não grave          | não grave              | grave <sup>d</sup>         | nenhum             | ⊕○○○<br>MUITO BAIXA  | Três estudos não randomizados não conseguiram identificar uma associação entre pessoas tratadas com HCQ + AZ e mortalidade: Ip relatou uma razão de risco (HR) ajustada de 0,98 (IC 95% 0,75 a 1,28); Magagnoli relatou uma HR ajustada em um subconjunto após o ajuste do escore de propensão de 0,89 (IC 95% 0,45 a 1,77); Rosenberg 2020 relatou uma HR de 1,35 (IC 95%: 0,79, 2,40) (Ip, Magagnoli 2020, Rosenberg 2020). |                                      |                          |                              |                                                         |
| Estado clínico (avaliado com: escala de 7 pontos, valores mais altos representam piores desfechos clínicos) |                          |                    |                        |                            |                    |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                      |                          |                              |                                                         |
| 345 (1 ECR)                                                                                                 | grave <sup>f</sup>       | não grave          | não grave <sup>b</sup> | grave <sup>d,g</sup>       | nenhum             | ⊕⊕○○<br>BAIXA        | 173                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 172                                  | -                        | A média estado clínico foi 0 | DM 0.99 mais alto (0.57 mais alto para 1.73 mais alto)  |
| Falha virológica (seguimento: variação 5 dias para 6 dias; avaliado com teste PCR)                          |                          |                    |                        |                            |                    |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                      |                          |                              |                                                         |
| 83 (2 estudos observacionais)                                                                               | muito grave <sup>h</sup> | grave <sup>i</sup> | grave <sup>j</sup>     | grave <sup>c</sup>         | nenhum             | ⊕○○○<br>MUITO BAIXA  | 12/12 (100.0%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 29/71 (40.8%)                        | não estimável            | 1.000 por 1.000              |                                                         |

| Avaliação da certeza                  |                          |           |                      |                      |        |                     | Sumário de Resultados |                |                                 |              |                                                         |
|---------------------------------------|--------------------------|-----------|----------------------|----------------------|--------|---------------------|-----------------------|----------------|---------------------------------|--------------|---------------------------------------------------------|
| Prolongamento QT (ECR)                |                          |           |                      |                      |        |                     |                       |                |                                 |              |                                                         |
| 174<br>(1 ECR)                        | não grave                | não grave | grave <sup>k,l</sup> | grave <sup>c</sup>   | nenhum | ⊕⊕○○<br>BAIXA       | 1/58 (1.7%)           | 17/116 (14.7%) | RR 8.50<br>(1.16 para<br>62.31) | 17 por 1.000 | 129 mais por<br>1.000<br>(de 3 mais para<br>1.000 mais) |
| Prolongamento QT (EC não randomizado) |                          |           |                      |                      |        |                     |                       |                |                                 |              |                                                         |
| 95<br>(2 estudos<br>observacionais)   | muito grave <sup>h</sup> | não grave | grave <sup>i</sup>   | grave <sup>c</sup>   | nenhum | ⊕○○○<br>MUITO BAIXA |                       | 10/95 (10.5%)  | não<br>estimável                | 0 por 1.000  |                                                         |
| Eventos adversos graves               |                          |           |                      |                      |        |                     |                       |                |                                 |              |                                                         |
| 289<br>(1 ECR)                        | grave <sup>f</sup>       | não grave | não grave            | grave <sup>c,d</sup> | nenhum | ⊕⊕○○<br>BAIXA       | 0/50 (0.0%)           | 5/239 (2.1%)   | RR 2.34<br>(0.13 para<br>41.61) | 0 por 1.000  | 0 menos por<br>1.000<br>(de 0 menos para<br>0 menos)    |

DM: diferença da média; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo. \* Evidência adicional considerada para tomada de decisão: ensaio clínico randomizado realizado no Brasil com 447 pacientes graves ou críticos hospitalizados por COVID-19, avaliando a associação de hidroxicloroquina e azitromicina, comparado a hidroxicloroquina, não identificou diferença significativa na melhora clínica com a associação dos dois medicamentos, com o grupo controle possuindo resultados absolutos melhores. (OR 1.36 [95% CI 0.94–1.97], p=0.11).

a. As co-intervenções foram fornecidas aos pacientes, mas equilibradas entre os braços. Cavalcanti 2020 foi um estudo aberto; no entanto, provavelmente não influenciou o resultado da mortalidade.

b. Cavalcanti 2020 excluiu pessoas que recebem oxigênio suplementar a uma taxa de mais de 4 litros por minuto.

c. Um número muito pequeno de eventos. Tamanho ótimo da informação não atingido.

d. O IC 95% inclui potencial risco e benefício.

e. Preocupações com confusão não avaliada e residual. Múltiplas co-intervenções recebidas entre os braços.

f. Cavalcanti realizou um ensaio clínico aberto.

g. Tamanho ótimo da informação não atingido.

h. Nenhum grupo de controle contemporâneo; nenhum ajuste para a gravidade da linha de base, resultando em alto risco de confusão residual.

i. Duas séries de casos da França mostraram resultados divergentes

j. Marcador substituto para mortalidade ou resolução de COVID-19.

k. Avaliação indireta de mortalidade específica por arritmia.

l. A azitromicina e a hidroxicloroquina podem causar de forma independente o prolongamento do intervalo QT. Usados juntos, pode haver um efeito aditivo. Deve-se ter cuidado com outros agentes conhecidos por prolongar o intervalo QT.

#### Referências:

1. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. N Engl J Med 2020.
2. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York state. Jama 2020.
3. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. Med 2020.
4. Ip A, Berry DA, Hansen E, et al. Hydroxychloroquine and Tocilizumab Therapy in COVID-19 Patients-An Observational Study. medRxiv 2020.
5. Gautret P, Lagier JC, Parola P, 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: 105949.

6. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a sixday follow up: an observational study. [Pre-print - not peer reviewed]. 2020.
  7. Molina JM, Delaugerre C, Goff J, et al. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. Médecine et Maladies Infectieuses 2020.
  8. Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. medRxiv 2020.
- Fonte: adaptada da IDSA.<sup>7</sup>

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145247 em 22/07/2021 às 17:20:33

## **QUESTÃO 7. DEVEMOS UTILIZAR CASIRIVIMABE + IMDEVIMABE EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?**

**Recomendação 7.1** – Sugerimos não utilizar casirivimabe + imdevimabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).

### **Recomendações de outras diretrizes:**

Das diretrizes avaliadas, nenhuma avaliou o uso de casirivimabe + imdevimabe em pacientes hospitalizados. A diretriz da NIH realizou recomendação para pacientes não hospitalizados com COVID-19 leve a moderada.

- *NIH*: recomenda o uso de bamlanivimabe 700 mg + etesevimabe 1.400 mg; ou casirivimabe 1.200 mg + imdevimabe 1.200 mg em pacientes não hospitalizados com COVID-19 leve a moderada (graduação AIII).

### **Resumo das evidências:**

Não foram identificados estudos clínicos publicados avaliando casirivimabe + imdevimabe em pacientes hospitalizados. Até o momento há dados publicados mostrando redução de carga viral em pacientes ambulatoriais, contudo não há dados avaliando pacientes hospitalizados.

### **Justificativa para a recomendação:**

O painel de recomendações considerou que não há evidências para subsidiar o uso do casirivimabe + imdevimabe em pacientes hospitalizados, devendo ser estimulada a inclusão de pacientes em estudos clínicos.

### **Considerações gerais e para implementação:**

As seguintes considerações foram realizadas pelo grupo elaborador das recomendações:

- Além do casirivimabe + imdevimabe, outros anticorpos monoclonais estão sendo estudados para o uso na COVID-19 (bamlanivimabe e etesevimab), contudo não possuem benefício documentado nessa população e não possuem registro sanitário vigente no Brasil;
- A inclusão de pacientes hospitalizados em estudos clínicos avaliando esses medicamentos é estimulada.

#### **QUESTÃO 8. DEVEMOS UTILIZAR RENDESIVIR EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?**

**Recomendação 8.1 – Sugerimos não utilizar rendesivir no paciente hospitalizado com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).**

#### **Recomendações de outras diretrizes:**

Das diretrizes consideradas, sete avaliaram o rendesivir, onde 5 diretrizes recomendam ou sugerem o uso de rendesivir em alguns perfis de pacientes hospitalizados com COVID-19.

- *Australian Taskforce*: sugere o uso de rendesivir para o tratamento de adultos hospitalizados com COVID-19 moderada a grave que não requerem ventilação (recomendação condicional, certeza da evidência moderada). Recomenda não iniciar rendesivir para o tratamento de adultos hospitalizados com COVID-19 em ventilação (recomendação forte, certeza da evidência baixa);
- *IDSA*: sugere o uso de rendesivir ao invés de tratamento antiviral em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave (recomendação condicional, certeza da evidência moderada). Sugere o uso de rendesivir por 5 dias, ao invés de 10 dias, em pacientes hospitalizados com COVID-19 em uso de oxigênio suplementar, mas que não estejam em ventilação mecânica ou ECMO (recomendação condicional, certeza da evidência baixa). Recomenda não usar rendesivir como rotina em pacientes com COVID-19 admitidos no hospital sem uso de oxigênio suplementar e saturação de oxigênio > 94% em ar ambiente (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa);
- *NICE*: sugere utilizar rendesivir por 5 dias para tratamento de pneumonia em pacientes que estejam hospitalizados e em uso de oxigênio suplementar, mas que

não estejam em ventilação mecânica invasiva (recomendação condicional, certeza da evidência moderada). Recomenda não usar remdesivir para tratamento de pneumonia em pacientes hospitalizados com COVID-19 e que estejam em uso de ventilação mecânica invasiva, com exceção do cenário de pesquisa (recomendação forte, certeza da evidência moderada);

- *SCCM/SSC*: sugere usar remdesivir intravenoso em pacientes adultos com COVID-19 grave que não estejam em ventilação mecânica (recomendação fraca, certeza de evidência moderada). Sugere não usar remdesivir intravenoso em pacientes críticos com COVID-19 que estejam em ventilação mecânica (recomendação fraca, certeza de evidência baixa);
- *OMS*: sugere não usar remdesivir em pacientes hospitalizados com COVID-19, independente da severidade da doença (recomendação condicional, certeza da evidência baixa);
- *NIH*: não há dados suficientes para recomendar ou não recomendar o remdesivir em pacientes hospitalizados que não requerem uso de oxigênio. O uso de remdesivir pode ser apropriado em pacientes que apresentam um alto risco de progressão da doença que não requerem uso de oxigênio. Recomenda o uso de remdesivir para pacientes hospitalizados com COVID-19 que requerem oxigênio suplementar mínimo, mas que não requerem uso de dispositivo de alto fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica invasiva ou ECMO (graduação BIIa);
- *European Respiratory Society*: os autores se posicionaram por não realizar recomendações sobre o uso de remdesivir em pacientes hospitalizados com COVID-19 e que não requerem ventilação mecânica invasiva (sem recomendação, certeza da evidência moderada).

### Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, utilizamos as evidências apresentadas pelo IDSA, data de 8 de abril de 2021, que contempla as evidências de forma atualizada, não tendo sido identificadas novas evidências relevantes que pudessem ter impacto na tomada de decisão. O perfil de evidências está apresentado na Tabela 16, correspondendo a pacientes hospitalizados com COVID-19.

Três ECRs avaliaram a efetividade do tratamento com remdesivir em pacientes hospitalizados, em uso de oxigênio suplementar, ou com saturação < 94% em ar ambiente.<sup>50-52</sup> Não houve



impacto na mortalidade com o uso de rendesivir (13,5% vs. 14,4%; RR 0,92 [IC 95% 0,77 a 1,10]). Estudo único mostrou redução no tempo até recuperação (RR 1,31 [IC95% 1,12 a 1,52]) e necessidade de ventilação mecânica (12,9% vs. 22,5%; RR 0,57 [IC 95% 0,42 a 0,79]). Redução na necessidade de ventilação mecânica não foi observada no estudo SOLIDARITY.<sup>50</sup> Avaliação completa sobre o uso do rendesivir para o tratamento de COVID-19 está disponível em nota técnica publicada pelo ministério da saúde.<sup>53</sup>

### Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que as evidências não apresentam benefício importante que justifique seu uso de rotina nos pacientes hospitalizados com COVID-19. Digno de nota, não houve redução significativa de mortalidade; houve redução do tempo para recuperação em pacientes com uso de oxigênio em baixo fluxo em um ensaio clínico. Adicionalmente, não parece haver benefício nos pacientes em uso de ventilação mecânica. Essas incertezas sobre a relevância do benefício clínico, associado ao elevado custo, baixa disponibilidade e baixa experiência no uso, justificam a recomendação condicional contra o uso do rendesivir no momento.

### Considerações gerais e para implementação:

As seguintes considerações foram realizadas pelo grupo elaborador das recomendações:

- O uso de rendesivir não reduziu mortalidade nos pacientes hospitalizados por COVID-19;
- Houve redução do tempo para recuperação em pacientes com uso de oxigênio em baixo fluxo em um ensaio clínico, contudo, há incertezas sobre esse benefício e sua significância clínica, não justificando seu uso de rotina mesmo nesse grupo de pacientes;
- Não parece haver benefício nos pacientes em uso de ventilação mecânica;
- A inclusão de pacientes hospitalizados em estudos clínicos avaliando rendesevir é estimulada.

## Perfil de evidências:

**Tabela 16: Perfil de evidências - Devemos utilizar rendesivir em pacientes hospitalizados com COVID-19?**

| Avaliação da certeza                                    |                        |                |                    |                    |                    |                              | Sumário de Resultados          |                  |                                      |                              |                                                                   |
|---------------------------------------------------------|------------------------|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------|--------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Nº de participantes (estudos) Seguimento                | Risco de viés          | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão         | Viés de publicação | Qualidade geral da evidência | Taxas de eventos do estudo (%) |                  | Efeito relativo (IC 95%)             | Efeitos absolutos potenciais |                                                                   |
|                                                         |                        |                |                    |                    |                    |                              | Com controle                   | Com rendesvir    |                                      | Risco com controle           | Diferença de risco com rendesvir                                  |
| Mortalidade (seguimento: variação 28 dias para 29 dias) |                        |                |                    |                    |                    |                              |                                |                  |                                      |                              |                                                                   |
| 5319 (3 ECRs)                                           | grave <sup>a,b,c</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>d</sup> | nenhum             | ⊕⊕○○<br>BAIXA                | 374/2593 (14.4%)               | 369/2726 (13.5%) | RR 0.92 (0.77 para 1.10)             | 144 por 1.000                | 12 menos por 1.000 (de 33 menos para 14 mais)                     |
| Tempo para recuperação (seguimento: média 29 dias)      |                        |                |                    |                    |                    |                              |                                |                  |                                      |                              |                                                                   |
| 957 (1 ECR)                                             | grave <sup>c</sup>     | não grave      | não grave          | não grave          | nenhum             | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA             | 306/471                        | 345/486          | Razão de taxas 1.31 (1.12 para 1.52) | 650 por 1.000                | 97 mais por 1000 paciente(s) por years (de 41 mais para 147 mais) |
| Melhora clínica (seguimento: média 28 dias)             |                        |                |                    |                    |                    |                              |                                |                  |                                      |                              |                                                                   |
| 236 (1 ECR)                                             | grave <sup>a,b</sup>   | não grave      | não grave          | grave <sup>d</sup> | nenhum             | ⊕⊕○○<br>BAIXA                | 45/78 (57.7%)                  | 103/158 (65.2%)  | RR 1.13 (0.91 para 1.41)             | 577 por 1.000                | 75 mais por 1.000 (de 52 menos para 237 mais)                     |

| Avaliação da certeza | Sumário de Resultados |
|----------------------|-----------------------|
|----------------------|-----------------------|

**Necessidade de ventilação mecânica (seguimento: média 29 dias)**

|                |           |           |           |                    |        |                  |                |                |                                |               |                                                                     |
|----------------|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------|------------------|----------------|----------------|--------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------|
| 766<br>(1 ECR) | não grave | não grave | não grave | grave <sup>e</sup> | nenhum | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA | 82/364 (22.5%) | 52/402 (12.9%) | RR 0.57<br>(0.42 para<br>0.79) | 225 por 1.000 | <b>97 menos<br/>por 1.000</b><br>(de 131<br>menos para<br>47 menos) |
|----------------|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------|------------------|----------------|----------------|--------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------|

**Eventos adversos graves**

|                  |           |           |           |                    |        |                  |               |               |                                |              |                                                                  |
|------------------|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------|------------------|---------------|---------------|--------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------|
| 1177<br>(2 ECRs) | não grave | não grave | não grave | grave <sup>f</sup> | nenhum | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA | 53/545 (9.7%) | 44/632 (7.0%) | RR 0.88<br>(0.74 para<br>1.06) | 97 por 1.000 | <b>12 menos<br/>por 1.000</b><br>(de 25<br>menos para<br>6 mais) |
|------------------|-----------|-----------|-----------|--------------------|--------|------------------|---------------|---------------|--------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------|

**Hospitalização**

|                |                          |           |           |                          |        |               |    |     |   |                                    |                                                                 |
|----------------|--------------------------|-----------|-----------|--------------------------|--------|---------------|----|-----|---|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 236<br>(1 ECR) | não grave <sup>a,b</sup> | não grave | não grave | muito grave <sup>d</sup> | nenhum | ⊕⊕○○<br>BAIXA | 78 | 158 | - | A média<br>hospitalização<br>foi 0 | DM 1 mais<br>alto (0.12<br>mais alto<br>para 1.88<br>mais alto) |
|----------------|--------------------------|-----------|-----------|--------------------------|--------|---------------|----|-----|---|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|

**Duração da ventilação mecânica**

|                |                          |           |           |                    |        |                  |    |     |   |                                                       |                                                                   |
|----------------|--------------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|------------------|----|-----|---|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 236<br>(1 ECR) | não grave <sup>a,b</sup> | não grave | não grave | grave <sup>d</sup> | nenhum | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA | 78 | 158 | - | A média<br>duração da<br>ventilação<br>mecânica foi 0 | DM 8.5 mais<br>alto (9.14<br>mais alto<br>para 7.86<br>mais alto) |
|----------------|--------------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|------------------|----|-----|---|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|

DM: diferença da média; IC: Intervalo de confiança; RR: risco relativo. \* Foi considerada o estudo SOLIDARITY, que mostrou que não observou redução na necessidade de ventilação mecânica para tomada de decisão.

a. As co-intervenções recebidas em Wang 2020 incluem: interferon alfa-2b, lopinavir/ritonavir, vasopressores, antibióticos, corticoterapia e foram equilibradas entre os braços.

b. Wang 2020 finalizou mais cedo devido à falta de recrutamento. Ensaio iniciado após a redução na apresentação de novos pacientes (a maioria dos pacientes inscritos posteriormente na doença).

c. A análise post-hoc de pacientes com doença grave de Pan 2020 e Beigel 2020 pode introduzir viés.

d. O IC 95% pode não incluir um efeito clinicamente significativo.

e. Poucos eventos não atendem ao tamanho ótimo da informação e sugerem fragilidade na estimativa.

f. O IC 95% não pode excluir o potencial risco ou benefício. Além disso, poucos eventos não atendem ao tamanho ótimo de informação.

**Referências:**

1. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020; 395(10236):1569-78.
  2. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. N Engl J Med 2020.
  3. Pan H, Peto R, Karim QA, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19; interim WHO SOLIDARITY trial results. MedRxiv 2020. Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817> [Preprint October 2020].
- Fonte: adaptada da IDSA.<sup>7</sup>

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145247 em 22/07/2021 às 17:20:53

## QUESTÃO 9. DEVEMOS UTILIZAR PLASMA CONVALESCENTE EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

**Recomendação 9.1** – Recomendamos não utilizar plasma convalescente em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

### Recomendações de outras diretrizes:

As quatro diretrizes consideradas não recomendam o uso de plasma convalescente em pacientes hospitalizados com COVID-19.

- *Australian Taskforce*: recomenda não utilizar plasma convalescente em pacientes com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada);
- *IDSA*: sugere não utilizar plasma convalescente em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência baixa);
- *SCCM/SSC*: sugere não utilizar plasma convalescente fora dos ensaios clínicos (recomendação condicional, certeza da evidência baixa);
- *NIH*: não há dados suficientes para recomendar a favor ou contra o uso de plasma convalescente de alto título para o tratamento de COVID-19 em pacientes imunossuprimidos. Não recomenda utilizar plasma convalescente em pacientes hospitalizados com COVID-19 em ventilação mecânica que não têm imunidade prejudicada (graduação AI).

### Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, utilizamos as evidências apresentadas pelo IDSA, data de 7 de abril de 2021, que contempla as evidências de forma atualizada, não tendo sido identificadas novas evidências relevantes que pudessem ter impacto na tomada de decisão. O perfil de evidências está apresentado na Tabela 17, correspondendo a pacientes hospitalizados com COVID-19.

Foram encontrados 11 ECRs e um registro de estudo de braço único avaliando os desfechos mortalidade, uso de ventilação mecânica, eventos adversos graves e eventos adversos.<sup>54-58</sup> Dez ensaios clínicos randomizaram 13.026 pacientes hospitalizados com COVID-19 para receber uma

transusão com plasma convalescente e um avaliou seu uso a nível ambulatorial.<sup>58</sup> A transfusão de plasma convalescente não mostrou impacto na mortalidade (RR 0,86 [IC 95%: 0,69 a 1,06]) e não reduziu a necessidade de ventilação mecânica (RR 1,11 [IC 95% 0,95 a 1,30]). A maioria dos pacientes avaliados foram oriundos do estudo RECOVERY, o qual identificou taxas idênticas de mortalidade (24% vs. 24%; RR 1,00 [IC 95% 0,93 a 1,07]), alta hospitalar vivo em 28 dias (66% vs. 67%; RR 0,98 [IC 95% 0,94 a 1,03], e morte ou evolução para VM em pacientes que não estavam em VM na linha de base (28% vs. 29%; RR 0,99 [IC 95% 0,93 a 1,05]).<sup>59</sup>

No maior estudo sobre segurança (n = 20.000), dentro de quatro horas após a conclusão da transfusão de plasma convalescente, os autores relataram 146 eventos adversos graves classificados como reações transfusionais (< 1%).<sup>60</sup> No prazo de sete dias após a transfusão, foram relatadas 1.711 mortes (taxa de mortalidade: 8,56% [IC 95% 8,18 a 8,95]). Além disso, foram relatados 1.136 eventos adversos graves: 643 eventos cardíacos (569 julgados como não relacionados à transfusão), 406 eventos hipotensivos sustentados que necessitam suporte pressórico intravenoso e 87 eventos tromboembólicos ou trombóticos (55 julgados como não relacionados à transfusão). Quatro estudos entre pacientes hospitalizados por COVID-19 não puderam excluir um aumento em eventos adversos leves a graves entre pacientes que receberam plasma convalescente (RR 1,02 [IC 95% 0,64 a 1,62]).<sup>56 57 61 62</sup>

### Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que, de acordo com as evidências disponíveis, o plasma convalescente não é efetivo no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19, dessa forma não sendo recomendado.



## Perfil de evidências:

**Tabela 17: Perfil de evidências - Devemos utilizar plasma convalescente em pacientes hospitalizados com COVID-19?**

| Avaliação da certeza                                                                                                                                               |                          |                |                    |                    |                    |                              | Sumário de Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                          |                          |                              |                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------|
| Nº de participantes (estudos) Seguimento                                                                                                                           | Risco de viés            | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão         | Viés de publicação | Qualidade geral da evidência | Taxas de eventos do estudo (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                          | Efeito relativo (95% CI) | Efeitos absolutos potenciais |                                                      |
|                                                                                                                                                                    |                          |                |                    |                    |                    |                              | Com não usar plasma convalescente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Com plasma convalescente |                          | Risco com controle           | Diferença de risco com plasma convalescente          |
| Mortalidade (ECR) (seguimento: variação 15 dias para 60 dias)                                                                                                      |                          |                |                    |                    |                    |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                          |                          |                              |                                                      |
| 13186 (10 ECRs)                                                                                                                                                    | não grave <sup>a,b</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>c</sup> | nenhum             | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA             | 1518/6477 (23.4%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1508/6709 (22.5%)        | RR 0.86 (0.69 para 1.06) | 234 por 1.000                | <b>33 menos por 1.000</b> (de 73 menos para 14 mais) |
| Ventilação mecânica                                                                                                                                                |                          |                |                    |                    |                    |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                          |                          |                              |                                                      |
| 990 (3 ECRs)                                                                                                                                                       | grave <sup>d</sup>       | não grave      | não grave          | grave <sup>e</sup> | nenhum             | ⊕⊕○○<br>BAIXA                | 161/440 (36.6%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 181/550 (32.9%)          | RR 1.11 (0.95 para 1.30) | 366 por 1.000                | <b>40 mais por 1.000</b> (de 18 menos para 110 mais) |
| Eventos adversos graves (EAG) (sobrecarga circulatória associada à transfusão, lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão, reação alérgica transfusional grave) |                          |                |                    |                    |                    |                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                          |                          |                              |                                                      |
| (1 estudo observacional)                                                                                                                                           | crítico <sup>f</sup>     | não grave      | não grave          | não grave          | nenhum             | ⊕○○○<br>MUITO BAIXA          | Eventos adversos graves (EAG) de 20.000 pacientes transfundidos: Nas primeiras 4 horas, dos EAG, 63 mortes foram relatadas (0,3% de todas as transfusões) e 13 dessas mortes foram julgadas como possivelmente ou provavelmente relacionadas à transfusão de plasma convalescente. Houve 83 EAG não relacionados a morte foram relatados, com 37 notificações de eventos associados à transfusão com sobrecarga circulatória (TACO), 20 relatos de lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão (TRALI) e 26 relatos de reação alérgica transfusional grave. |                          |                          |                              |                                                      |

**EAGs (mortalidade, eventos cardíacos, trombóticos, hipotensivos sustentados que requerem intervenção) (seguimento: média 7 dias)**

| Avaliação da certeza                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                      |           |           |           |        | Sumário de Resultados |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------|-----------|-----------|--------|-----------------------|
| (1 estudo observacional)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | crítico <sup>f</sup> | não grave | não grave | não grave | nenhum | ⊕○○○<br>MUITO BAIXA   |
| EAGs de 20.000 pacientes transfundidos: Dentro de 7 dias após a transfusão, 1.711 mortes (8,56%) e 1.136 eventos adversos graves (5,68%) foram relatadas. EAGs de não mortalidade incluíram: 643 eventos cardíacos (569 julgados como não relacionados à transfusão); 406 eventos hipotensivos sustentados que necessitaram suporte pressórico intravenoso; e 87 eventos tromboembólicos ou trombóticos (55 julgados como não relacionados à transfusão). |                      |           |           |           |        |                       |

**Qualquer evento adverso (RCTs)**

|                 |                    |           |           |                    |        |               |                |                 |                             |               |                                                        |
|-----------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|---------------|----------------|-----------------|-----------------------------|---------------|--------------------------------------------------------|
| 673<br>(4 ECRs) | grave <sup>d</sup> | não grave | não grave | grave <sup>g</sup> | nenhum | ⊕⊕○○<br>BAIXA | 52/240 (21.7%) | 102/433 (23.6%) | RR 1.02<br>(0.64 para 1.62) | 217 por 1.000 | <b>4 mais por 1.000</b><br>(de 78 menos para 134 mais) |
|-----------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------|--------|---------------|----------------|-----------------|-----------------------------|---------------|--------------------------------------------------------|

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

a. Li 2020: o tempo entre o início dos sintomas e a randomização foi de mais de 14 dias para > 90% (mediana de 30 dias), nenhum ajuste para co-intervenções, métodos de ocultação de alocação não relatados e participantes e profissionais de saúde não cegados

b. Muitos estudos apresentaram preocupações devido a serem estudos abertos, com ocultação de alocação não relatada e nenhum ajuste para co-intervenções.

c. IC de 95% inclui o benefício apreciável; no entanto, não pode excluir o potencial para nenhum efeito.

d. As preocupações com o estudo incluem ser um estudo aberto e a avaliação dos desfechos.

e. IC de 95% pode não incluir uma redução clinicamente significativa na necessidade de ventilação mecânica.

f. Nenhum efeito comparativo disponível. Alguma subjetividade na classificação dos desfechos como sendo relacionados à transfusão.

g. IC de 95% inclui potencial tanto de risco como benefício. N pequeno de eventos.

**Referências:**

- Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;324(5):460–470. doi:10.1001/jama.2020.10044
- Gharbharan A, Jordans C, et al. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. medRxiv 2020.07.01.20139857; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.01.20139857>
- AlQahtani M, Abdulrahman A, et al. Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. medRxiv 2020.11.02.20224303; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.02.20224303>
- Avendaño-Solà A, Ramos-Martínez A, et al. Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial. medRxiv 2020.08.26.20182444; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.26.20182444>
- Ray Y, Paul S, et al. Clinical and immunological benefits of convalescent plasma therapy in severe COVID-19: insights from a single center open label randomised control trial. medRxiv 2020.11.25.20237883; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.11.25.20237883>
- Simonovich VA, Burgos Pratz LD, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. N Engl J Med. 2021 Feb 18;384(7):619-629. doi: 10.1056/NEJMoa2031304.
- Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P; PLACID Trial Collaborators. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). BMJ. 2020 Oct 22;371:m3939. doi: 10.1136/bmj.m3939. Erratum in: BMJ. 2020 Nov 3;371:m4232.
- O'Donnell MR, Grinsztajn B, et al. A randomized, double-blind, controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19. medRxiv 2021.03.12.21253373; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.12.21253373>
- Horby P, Estcourt L, et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv 2021.03.09.21252736; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.09.21252736>
- Balcells ME, Rojas L, et al. Early versus deferred anti-SARS-CoV-2 convalescent plasma in patients admitted for COVID-19: A randomized phase II clinical trial. PLoS Med. 2021 Mar 3;18(3):e1003415.
- Joyner MJ, Bruno KA, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. Mayo Clin Proc. 2020 Sep;95(9):1888-1897.

Fonte: adaptada da IDSA.<sup>7</sup>

## QUESTÃO 10. DEVEMOS UTILIZAR IVERMECTINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

**Recomendação 10.1** – Sugerimos não utilizar ivermectina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).

### Recomendações de outras diretrizes:

Das diretrizes consideradas, três recomendaram não utilizar ivermectina e uma diretriz não julgou devido a dados insuficientes.

- *Australian Taskforce*: recomenda não utilizar ivermectina no tratamento de pacientes com COVID-19 fora de estudos randomizados com aprovação ética apropriada (recomendação forte, certeza da evidência muito baixa);
- *IDSA*: sugere não utilizar ivermectina no tratamento de pacientes com COVID-19 fora do contexto de ensaios clínicos (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa);
- *OMS*: recomenda não utilizar ivermectina no tratamento de pacientes com COVID-19 fora do contexto de ensaios clínicos (recomendação forte, certeza da evidência muito baixa);
- *NIH*: não há dados suficientes para que o painel recomende a favor ou contra o uso de ivermectina para o tratamento de COVID-19.

### Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, utilizamos as evidências apresentadas pelo IDSA, data de 12 de fevereiro de 2021, que contempla as evidências de forma atualizada, não tendo sido identificadas novas evidências relevantes que pudessem ter impacto na tomada de decisão. O perfil de evidências está apresentado na Tabela 18, correspondendo a pacientes hospitalizados com COVID-19.

Quatro estudos observacionais<sup>63-66</sup> sugerem que a ivermectina pode reduzir a mortalidade em pacientes com COVID-19 (RR 0,57 [IC 95% 0,36 a 0,90]), um ECR apresenta tendência de aumento da resolução de sintomas (RR 1,07 [IC 95% 0,69 a 1,65])<sup>67</sup> e três ECRs apresentam

tendência depuração viral (RR 1,33 [IC 95% 1,00 a 1,78]).<sup>66 68 69</sup> Ainda, não se pode excluir o potencial risco de eventos adversos entre pessoas hospitalizadas com COVID-19 tratadas com ivermectina (RR 0,88 [IC 95% 0,47 a 1,63]).<sup>66</sup>

### **Justificativa para a recomendação:**

O painel de recomendações considerou que não há estudos que subsidiem o uso da ivermectina em pacientes hospitalizados com COVID-19, com seu uso devendo ser restrito a estudos clínicos.

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145247 em 22/07/2021 às 17:20:33

## Perfil de evidências:

**Tabela 18: Perfil de evidências - Devemos utilizar ivermectina em pacientes hospitalizados com COVID-19?**

| Avaliação da certeza                                                      |                    |                |                    |                          |                    |                      | Sumário de Resultados          |                 |                             |                              |                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------------|--------------------|----------------------|--------------------------------|-----------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------|
| Nº de participantes (estudos) Seguimento                                  | Risco de viés      | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão               | Viés de publicação | Avaliação da certeza | Taxas de eventos do estudo (%) |                 | Efeito relativo (IC 95%)    | Efeitos absolutos potenciais |                                                    |
|                                                                           |                    |                |                    |                          |                    |                      | Com controle                   | Com ivermectina |                             | Risco com controle           | Diferença de risco com ivermectina                 |
| Mortalidade (NRS)                                                         |                    |                |                    |                          |                    |                      |                                |                 |                             |                              |                                                    |
| 531<br>(4 estudos observacionais)                                         | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup>       | nenhum             | ⊕○○○<br>MUITO BAIXA  | 35/260 (13.5%)                 | 28/271 (10.3%)  | RR 0.57<br>(0.36 para 0.90) | 135 por 1.000                | 58 menos por 1.000<br>(de 86 menos para 13 menos)  |
| Resolução de sintomas (seguimento: 7 dias)                                |                    |                |                    |                          |                    |                      |                                |                 |                             |                              |                                                    |
| 50<br>(1 ECR)                                                             | grave <sup>c</sup> | não grave      | não grave          | muito grave <sup>b</sup> | nenhum             | ⊕○○○<br>MUITO BAIXA  | 15/25 (60.0%)                  | 16/25 (64.0%)   | RR 1.07<br>(0.69 para 1.65) | 600 por 1.000                | 42 mais por 1.000<br>(de 186 menos para 390 mais)  |
| Clearance viral no dia 7 (ECR) (seguimento: variação 7 dias para 29 dias) |                    |                |                    |                          |                    |                      |                                |                 |                             |                              |                                                    |
| 109<br>(3 ECRs)                                                           | grave <sup>d</sup> | não grave      | grave <sup>e</sup> | muito grave <sup>b</sup> | nenhum             | ⊕○○○<br>MUITO BAIXA  | 22/55 (40.0%)                  | 29/54 (53.7%)   | RR 1.33<br>(1.00 para 1.78) | 400 por 1.000                | 132 mais por 1.000<br>(de 0 menos para 312 mais)   |
| Eventos adversos (seguimento: 28 dias)                                    |                    |                |                    |                          |                    |                      |                                |                 |                             |                              |                                                    |
| 24<br>(1 ECR)                                                             | não grave          | não grave      | não grave          | muito grave <sup>b</sup> | nenhum             | ⊕⊕○○<br>BAIXA        | 8/12 (66.7%)                   | 7/12 (58.3%)    | RR 0.88<br>(0.47 para 1.63) | 667 por 1.000                | 80 menos por 1.000<br>(de 353 menos para 420 mais) |

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

a. Preocupações em relação a confusão não medida e residual. Gorial 2020 é um estudo de braço único com controle histórico. Hashim 2020 usou dias pares e ímpares para alocar os indivíduos nos grupos com pacientes críticos não incluídos no grupo placebo. Rajtal, os corticosteroides foram usados em 19,6% dos pacientes em tratamento usual versus 39,8% dos pacientes com ivermectina.

b. IC de 95% inclui o potencial de benefício apreciável, bem como o potencial de dano. Poucos eventos relatados não atendem ao tamanho ideal da informação e sugerem fragilidade na estimativa.

c. Ensaio clínico aberto pode levar a viés na medição de desfechos subjetivos.

d. Podder 2020 atribuiu participantes com base em números de registro pares ou ímpares. Além disso, 20 pacientes foram excluídos após a randomização sem análise de sensibilidade para explorar desequilíbrio entre os braços de tratamento.

e. O clearance viral é um desfecho substituto para a melhora clínica, como hospitalização, necessidade de cuidados na UTI e ventilação mecânica.

#### Referências:

1. Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM, et al. Effectiveness of ivermectin as add-on therapy in COVID-19 management (pilot trial). medRxiv 2020: Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.07.07.20145979> [Epub ahead of print 8 July 2020].
2. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK, Abdulmir AS. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. medRxiv 2020: Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20219345> [Preprint 27 October 2020].
3. Rajter JC, Sherman MS, Fattah N, Vogel F, Sacks J, Rajter JJ. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: The Ivermectin in COVID Nineteen Study. Chest 2021; 159(1): 85-92.
4. Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. EclinicalMedicine 2020: [In press] Available at: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100720>.
5. Chachar AZK, Khan KA, Asif M, Tanveer K, Khaqan A, Basri R. Effectiveness of Ivermectin in SARS-CoV-2/COVID-19 Patients. Int J Sci 2020; 9(09): 31-5.
6. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. Int J Infect Dis 2020; 103: 214-6.
7. Podder CS, Chowdhury N, Sina MI, Ul Haque WMM. Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a single-centre, open-label, randomised controlled study. IMC J Med Sci 2020; 14(2): 002. [Epub ahead of print 3 September 2020].

Fonte: adaptada da IDSA.<sup>7</sup>



## QUESTÃO 11. DEVEMOS UTILIZAR COLCHICINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

**Recomendação 11.1** – Recomendamos não utilizar colchicina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência baixa).

### Recomendações de outras diretrizes:

Das diretrizes consideradas, três recomendaram não utilizar colchicina em pacientes hospitalizados.

- *Australian Taskforce*: recomenda não utilizar colchicina no tratamento de pacientes com COVID-19 fora de estudos randomizados com aprovação ética apropriada (recomendação forte, certeza da evidência muito baixa);
- *NIH*: recomenda não utilizar colchicina em pacientes hospitalizados para tratamento de COVID-19 fora do contexto de ensaios clínicos (graduação AIII);
- *European Respiratory Society*: recomenda não utilizar colchicina em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).

### Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, utilizamos as evidências apresentadas pela ERS, publicada em abril de 2021, que contempla as evidências de forma atualizada, não tendo sido identificadas novas evidências relevantes que pudessem ter impacto na tomada de decisão. O perfil de evidências está apresentado na Tabela 19, correspondendo a pacientes hospitalizados com COVID-19.

Um ECR encontrou menor risco de deterioração, porém foi baseado em um pequeno número de eventos e, portanto, é de natureza incerta.<sup>70</sup> Outros desfechos importantes, como admissão à UTI (OR 1,06 [IC 95% 0,06 a 18,45]) e mortalidade (OR 0,21 [IC 95% 0,02 a 1,97]) não foram significativamente reduzidos com a terapia.<sup>70 71</sup> Além disso, um aumento significativo nos eventos adversos (principalmente diarreia) foi observado com o administração de colchicina (OR 3,96 [IC 95% 1,72 a 9,12]).<sup>70 71</sup>

Ainda, o estudo Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY) randomizou pacientes hospitalizados com COVID-19 para receber colchicina ou cuidado usual. Em comunicado de imprensa, com resultados de 11.162 não houve diferença significativa no desfecho primário de mortalidade em 28 dias entre os braços. Houve 2.178 mortes, sendo 20% no braço da colchicina e 19% no braço de tratamento convencional (RR 1,02 [IC 95% 0,94 a 1,11]; valor-p = 0,63), sendo o estudo precocemente interrompido por futilidade.<sup>72</sup>

### **Justificativa para a recomendação:**

O painel de recomendações considerou que, de acordo com as evidências disponíveis, o plasma convalescente não é efetivo no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19, dessa forma não sendo recomendado.

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145247 em 22/07/2021 às 17:20:33

## Perfil de evidências:

**Tabela 19: Perfil de evidências - Devemos utilizar colchicina em pacientes hospitalizados com COVID-19?**

| Avaliação da certeza                                                    |                        |                |                    |                          |                    |                              | Sumário de Resultados          |                |                              |                              |                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------|--------------------|--------------------------|--------------------|------------------------------|--------------------------------|----------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Nº de participantes (estudos) Seguimento                                | Risco de viés          | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão               | Viés de publicação | Qualidade geral da evidência | Taxas de eventos do estudo (%) |                | Efeito relativo (IC 95%)     | Efeitos absolutos potenciais |                                                           |
|                                                                         |                        |                |                    |                          |                    |                              | Com controle                   | Com colchicina |                              | Risco com controle           | Diferença de risco com colchicina                         |
| Deterioração (definido como piora de 2 pontos na escala ordinal da OMS) |                        |                |                    |                          |                    |                              |                                |                |                              |                              |                                                           |
| 105 (1 ECR)                                                             | grave <sup>a,b,c</sup> | não grave      | não grave          | não grave                | nenhum             | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA             | 7/50 (14.0%)                   | 1/55 (1.8%)    | OR 0.11<br>(0.01 para 0.96)  | 140 por 1.000                | <b>122 menos por 1.000</b><br>(de 138 menos para 5 menos) |
| Mortalidade                                                             |                        |                |                    |                          |                    |                              |                                |                |                              |                              |                                                           |
| 140 (2 ECRs)                                                            | grave <sup>b</sup>     | não grave      | não grave          | grave <sup>c</sup>       | nenhum             | ⊕⊕○○<br>BAIXA                | 4/68 (5.9%)                    | 1/72 (1.4%)    | OR 0.21<br>(0.02 para 1.86)  | 59 por 1.000                 | <b>46 menos por 1.000</b><br>(de 58 menos para 45 mais)   |
| Admissão em UTI                                                         |                        |                |                    |                          |                    |                              |                                |                |                              |                              |                                                           |
| 35 (1 ECR)                                                              | grave <sup>b</sup>     | não grave      | não grave          | muito grave <sup>c</sup> | nenhum             | ⊕○○○<br>MUITO BAIXA          | 1/18 (5.6%)                    | 1/17 (5.9%)    | OR 1.06<br>(0.06 para 18.45) | 56 por 1.000                 | <b>3 mais por 1.000</b><br>(de 52 menos para 465 mais)    |
| Eventos adversos – diarreia                                             |                        |                |                    |                          |                    |                              |                                |                |                              |                              |                                                           |
| 140 (2 ECRs)                                                            | grave <sup>b</sup>     | não grave      | não grave          | não grave                | nenhum             | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA             | 10/68 (14.7%)                  | 29/72 (40.3%)  | OR 3.96<br>(1.72 para 9.12)  | 147 por 1.000                | <b>259 mais por 1.000</b><br>(de 82 mais para 464 mais)   |

IC: intervalo de confiança; OR: razão de chances. \*Para a tomada de decisão foi considerado o estudo Recovery (press release), publicado após a diretriz do European Respiratory Society.

a. Um único centro, estudo aberto, relato subotimo de desfechos

b. Relato subotimo de desfecho, Um estudo possuía múltiplos desfechos principais sem controle para múltiplas comparações estatísticas

c. IC de 95% amplo, que inclui tanto benefício como malefício.

**Referências:**

1. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalised with Coronavirus Disease 2019 The GRECCO-19 Randomised Clinical Trial. Devereux S, et al. JAMA Network Open. 2020;3(6):e2013136. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.13136
2. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: an interim analysis of a randomised, double-blinded, placebo controlled clinical trial. Lopes et al. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.06.20169573>;

Fonte: adaptada da ERS.<sup>12</sup>

## QUESTÃO 12. DEVEMOS UTILIZAR LOPINAVIR/RITONAVIR EM PACIENTES HOSPITALIZADOS COM COVID-19?

**Recomendação 12.1** – Recomendamos não utilizar lopinavir/ritonavir em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

### Recomendações de outras diretrizes:

Das oito diretrizes consideradas, seis recomendaram não utilizar lopinavir/ritonavir em pacientes hospitalizados.

- *Australian Taskforce*: recomenda não utilizar lopinavir/ritonavir no tratamento de pacientes com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).
- *IDSA*: recomenda não utilizar a combinação de lopinavir/ritonavir em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada);
- *Diretrizes Brasileiras (AMIB, SBI, SBPT)*: sugere não utilizar lopinavir/ritonavir de rotina no tratamento da COVID-19 (recomendação fraca, certeza de evidência baixo);
- *OMS*: recomenda não utilizar lopinavir/ritonavir para tratamento de pacientes com COVID-19 (recomendação forte, certeza de evidência moderada);
- *NIH*: recomenda não utilizar lopinavir/ritonavir em pacientes hospitalizados para tratamento de COVID-19 (graduação AI);
- *European Respiratory Society*: recomenda não utilizar lopinavir/ritonavir em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação forte, certeza da evidência baixa).

### Resumo das evidências:

Na tomada de decisão, utilizamos as evidências apresentadas pelo IDSA, data de 22 de novembro de 2020, que contempla as evidências de forma atualizada, não tendo sido identificadas novas evidências relevantes que pudessem ter impacto na tomada de decisão. O perfil de evidências está apresentado na Tabela 20, correspondendo a pacientes hospitalizados

com COVID-19.

Entre os pacientes hospitalizados com COVID-19, o tratamento com lopinavir/ritonavir falhou em mostrar ou excluir um efeito benéfico na mortalidade (RR 1,00 [IC 95% 0,89 a 1,13])<sup>73-75</sup> ou necessidade de ventilação mecânica invasiva (RR 1,12 [IC 95% 0,93 a 1,34]).<sup>74 75</sup> Da mesma forma, lopinavir/ritonavir pode reduzir a falha na melhora clínica em 14 dias, porém o resultado é incerto (RR 0,78 [IC 95% 0,63 a 0,97]).<sup>74</sup> Ainda, no estudo de Cao e colaboradores 14% dos pacientes em tratamento com lopinavir/ritonavir foram incapazes de completar o curso de administração em 14 dias.<sup>74</sup>

### Justificativa para a recomendação:

O painel de recomendações considerou que, de acordo com as evidências disponíveis, o tratamento com lopinavir/ritonavir não é efetivo no tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19, dessa forma não sendo recomendado.

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Cristine Gates - Matrícula 145247 em 22/07/2021 às 17:20:33



## Perfil de evidências:

**Tabela 20: Perfil de evidências - Devemos utilizar lopinavir/ritonavir em pacientes hospitalizados com COVID-19?**

| Certeza da evidência                                        |                        |                |                    |                          |                    |                               | Sumário de Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                         |                          |                              |                                              |
|-------------------------------------------------------------|------------------------|----------------|--------------------|--------------------------|--------------------|-------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------------|----------------------------------------------|
| Participantes (estudos) Seguimento                          | Risco de viés          | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão               | Viés de publicação | Certeza da evidência          | Taxas de eventos do estudo (%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         | Efeito relativo (95% CI) | Potenciais efeitos absolutos |                                              |
|                                                             |                        |                |                    |                          |                    |                               | Com controle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Com lopinavir/ritonavir |                          | Risco com controle           | Diferença de risco com lopinavir/ritonavir   |
| Mortalidade (seguimento: média 28 dias)                     |                        |                |                    |                          |                    |                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                         |                          |                              |                                              |
| 8007 (3 ECRs)                                               | não grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup>       | nenhum             | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA <sup>c</sup> | 938/4896 (19.2%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 538/3111 (17.3%)        | RR 1.00 (0.89 para 1.13) | 192 por 1.000                | 0 menos por 1.000 (de 21 menos para 25 mais) |
| Ventilação mecânica invasiva (seguimento: média 28 dias)    |                        |                |                    |                          |                    |                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                         |                          |                              |                                              |
| 5035 (2 ECRs)                                               | grave <sup>a,d</sup>   | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup>       | nenhum             | ⊕⊕○○<br>BAIXA                 | 297/3380 (8.8%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 166/1655 (10.0%)        | RR 1.12 (0.93 para 1.34) | 88 por 1.000                 | 11 mais por 1.000 (de 6 menos para 30 mais)  |
| Efeitos adversos que levaram a descontinuação do tratamento |                        |                |                    |                          |                    |                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                         |                          |                              |                                              |
| (1 ECR)                                                     | grave <sup>a</sup>     | não grave      | não grave          | muito grave <sup>e</sup> | nenhum             | ⊕○○○<br>MUITO BAIXA           | Quase 14% dos pacientes que receberam lopinavir-ritonavir foram incapazes de completar o curso de administração de 14 dias. Isso foi devido principalmente a eventos adversos gastrointestinais, incluindo anorexia, náusea, desconforto abdominal ou diarreia, bem como dois eventos adversos graves, ambos gastrite aguda. Dois receptores tiveram erupções cutâneas autolimitadas. Esses efeitos colaterais, incluindo os riscos de lesão hepática, pancreatite, erupções cutâneas mais graves e prolongamento do intervalo QT, e o potencial para múltiplas interações medicamentosas devido a inibição do CYP3A está bem documentada com esta combinação de medicamentos. O perfil de efeitos colaterais observado no estudo atual desperta preocupação sobre o uso de regimes de dosagem de lopinavir-ritonavir maiores ou mais prolongados em esforços para melhorar os resultados. |                         |                          |                              |                                              |

**Falha na melhora clínica aos 14 dias (seguimento: média 14 dias)**

| Certeza da evidência |                    |           |           |                          |        |                     | Sumário de Resultados |               |                                    |               |                                                            |
|----------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------------------|--------|---------------------|-----------------------|---------------|------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------|
| 199<br>(1 ECR)       | grave <sup>a</sup> | não grave | não grave | muito grave <sup>f</sup> | nenhum | ⊕○○○<br>MUITO BAIXA | 70/100<br>(70.0%)     | 54/99 (54.5%) | <b>RR 0.78</b><br>(0.62 para 0.97) | 700 por 1.000 | <b>154 menos por 1.000</b><br>(de 266 menos para 21 menos) |

IC: intervalo de confiança; RR: risco relativo.

a. Estudos não cegados os quais podem afetar os desfechos que exigem julgamento, como a forma como os investigadores julgam a melhora clínica ou decidem interromper o tratamento em pacientes com efeitos colaterais.

b. IC de 95% pode não incluir uma diferença significativa.

c. Intenção de tratar modificada para este desfecho no Cao 2020; algumas mortes foram excluídas quando o medicamento não foi administrado.

d. Um paciente randomizado para o braço lopinavir-ritonavir no Cao 2020 foi utilizado ventilação mecânica no início do estudo.

e. Pequeno número de eventos tornando as estimativas altamente incertas

f. O limite superior do IC de 95% cruza o limite de melhora significativa, pois a estimativa do pior caso é um RRR de 3%.

**Referências:**

1. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med 2020.

2. Pan H, Peto R, Karim QA, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19; interim WHO SOLIDARITY trial results. MedRxiv 2020: Available at: <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817> [Preprint 15 October 2020].

3. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Mafham M, et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. The Lancet 2020; 396(10259): 1345-52.

Fonte: adaptada da IDSA.<sup>7</sup>

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Chini Catelli - Matrícula 155247 em 22/07/2021 17:20:53

## REFERÊNCIAS

1. Akl EA, Morgan RL, Rooney AA, et al. Developing trustworthy recommendations as part of an urgent response (1-2 weeks): a GRADE concept paper. *J Clin Epidemiol* 2021;129:1-11. doi: 10.1016/j.jclinepi.2020.09.037
2. Schunemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol* 2017;81:101-10. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.09.009
3. COVID-19 Recommendations - RecMap 2021 [Available from: <https://covid19.recmap.org> accessed 10 de maio de 2021 2021.
4. Lotfi T, Stevens A, Akl EA, et al. Getting trustworthy guidelines into the hands of decision-makers and supporting their consideration of contextual factors for implementation globally: recommendation mapping of COVID-19 guidelines. *J Clin Epidemiol* 2021 doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.03.034 [published Online First: 2021/04/10]
5. World Health Organization - WHO. Therapeutics and COVID-19 2021 [Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340374/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y> accessed 10 de maio de 2021 2021.
6. National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Caring for people with COVID-19 - Supporting Australia's healthcare professionals with continually updated, evidence-based clinical guidelines 2021 [Available from: <https://covid19evidence.net.au/#living-guidelines> accessed 10 de maio de 2021.
7. Bhimraj A MR, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, Edwards KM, Gandhi R, Gallagher J, Muller WJ, O'Horo JC, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S, Falck-Ytter Y. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 2021 [Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> accessed 10 de maio de 2021 2021.
8. Falavigna M, Colpani V, Stein C, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19. The task-force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology. *Revista Brasileira de terapia intensiva* 2020;32(2):166-96. doi: 10.5935/0103-507x.20200039 [published Online First: 2020/07/16]
9. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 2021 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/chapter/Recommendations> accessed 10 de maio de 2021 2021.
10. National Institutes of Health - NIH. COVID-19 Treatment Guidelines 2021 [Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/> accessed 10 de maio de 2021 2021.
11. Alhazzani W, Evans L, Alshamsi F, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update. *Critical Care Medicine* 2021;49(3):e219-e34. doi: 10.1097/ccm.0000000000004899
12. Chalmers JD, Crichton ML, Goeminne PC, et al. Management of hospitalised adults with coronavirus disease-19 (COVID-19): A European Respiratory Society living guideline. *European Respiratory Journal* 2021:2100048. doi: 10.1183/13993003.00048-2021
13. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood*

- Advances* 2021;5(3):872-88. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003763
14. Alunno A, Najm A, Machado PM, et al. EULAR points to consider on pathophysiology and use of immunomodulatory therapies in COVID-19. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021;annrheumdis-2020-219724. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-219724
  15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde [Available from: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_sistema\\_grade.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf) accessed 10 de maio de 2021.
  16. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436
  17. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324(13):1307-16. doi: 10.1001/jama.2020.17021
  18. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020;324(13):1330-41. doi: 10.1001/jama.2020.17023
  19. Furst DE, Saag KG. Glucocorticoid withdrawal (UpToDate) [Available from: [https://www.uptodate.com/contents/glucocorticoid-withdrawal?search=Comparison%20of%20systemic%20glucocorticoid%20preparations&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/glucocorticoid-withdrawal?search=Comparison%20of%20systemic%20glucocorticoid%20preparations&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1) accessed 14 de maio de 2021.
  20. Results of interim analyses of Anticoagulation Domain (multi-platform RCT with ATTACC and ACTIV4 trials) - Press release 2021 [Available from: <https://www.remapcap.org/media> accessed 10 de maio de 2021.
  21. Zarychanski R. Therapeutic Anticoagulation in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *medRxiv* 2021:2021.03.10.21252749. doi: 10.1101/2021.03.10.21252749
  22. Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325(16):1620-30. doi: 10.1001/jama.2021.4152
  23. Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2020;26(12):1622-29. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016 [published Online First: 2020/07/28]
  24. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary report. *medRxiv* 2021:2021.01.07.21249390. doi: 10.1101/2021.01.07.21249390
  25. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. *medRxiv* 2020:2020.08.27.20183442. doi: 10.1101/2020.08.27.20183442
  26. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine* 2021;181(1):32-40. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820
  27. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19

- Pneumonia. *New England Journal of Medicine* 2020;384(1):20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340
28. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine* 2021;181(1):24-31. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615
  29. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020;383(24):2333-44. doi: 10.1056/NEJMoa2028836
  30. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ* 2021;372:n84. doi: 10.1136/bmj.n84
  31. Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* 2021:2021.02.11.21249258. doi: 10.1101/2021.02.11.21249258
  32. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)* 2021;397(10285):1637-45. doi: 10.1016/s0140-6736(21)00676-0 [published Online First: 2021/05/03]
  33. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2021;384(16):1491-502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433
  34. Roche. Abastecimento e demanda de tocilizumabe no mercado brasileiro 2021 [updated 1 de abril de 2021. Available from: <https://www.roche.com.br/pt/por-dentro-da-roche/esclarecimento-sobre-o-abastecimento-e-a-demanda-de-tocilizumabe-no-mercado-brasileiro.html> accessed 11 de maio de 2021.
  35. Associação Médica Brasileira - AMB. Medicções para o tratamento da COVID-19 [Available from: [https://amb.org.br/noticias/medicacoes-para-o-tratamento-da-covid-19-cem-covid\\_amb/](https://amb.org.br/noticias/medicacoes-para-o-tratamento-da-covid-19-cem-covid_amb/) accessed 10 de maio de 2021.
  36. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383(21):2041-52. doi: 10.1056/NEJMoa2019014 [published Online First: 2020/07/25]
  37. Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *medRxiv* 2020:2020.07.15.20151852. doi: 10.1101/2020.07.15.20151852
  38. Self WH, Semler MW, Leither LM, et al. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2020;324(21):2165-76. doi: 10.1001/jama.2020.22240 [published Online First: 2020/11/10]
  39. Chen J, Liu D, Liu L, et al. [A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19]. *Zhejiang da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Zhejiang University Medical sciences* 2020;49(2):215-19. doi: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03 [published Online First: 2020/05/12]
  40. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020:2020.03.22.20040758. doi: 10.1101/2020.03.22.20040758
  41. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *Bmj* 2020;369:m1849. doi: 10.1136/bmj.m1849 [published Online First: 2020/05/16]
  42. Mahévas M, Tran V-T, Roumier M, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalised for COVID-19 infection and requiring



- oxygen: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. *medRxiv* 2020:2020.04.10.20060699. doi: 10.1101/2020.04.10.20060699
43. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *Jama* 2020;323(24):2493-502. doi: 10.1001/jama.2020.8630 [published Online First: 2020/05/12]
  44. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of Hydroxychloroquine Usage in United States Veterans Hospitalized with COVID-19. *Med (N Y)* 2020;1(1):114-27.e3. doi: 10.1016/j.medj.2020.06.001 [published Online First: 06/05]
  45. Ip A, Berry DA, Hansen E, et al. Hydroxychloroquine and tocilizumab therapy in COVID-19 patients-An observational study. *PLoS One* 2020;15(8):e0237693-e93. doi: 10.1371/journal.pone.0237693
  46. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet (London, England)* 2020;396(10256):959-67. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31862-6 [published Online First: 2020/09/09]
  47. Molina JM, Delaugerre C, Le Goff J, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect* 2020;50(4):384-84. doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.006 [published Online First: 03/30]
  48. Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. The QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine/Azithromycin. *medRxiv* 2020:2020.04.02.20047050. doi: 10.1101/2020.04.02.20047050
  49. Cipriani A, Zorzi A, Ceccato D, et al. Arrhythmic profile and 24-hour QT interval variability in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Int J Cardiol* 2020;316:280-84. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.05.036 [published Online First: 05/19]
  50. Pan H, Peto R, Karim QA, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv* 2020:2020.10.15.20209817. doi: 10.1101/2020.10.15.20209817
  51. Beigel JH, Tomashek KM, Dōdd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020;383(19):1813-26. doi: 10.1056/NEJMoa2007764 [published Online First: 2020/05/24]
  52. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2020;324(11):1048-57. doi: 10.1001/jama.2020.16349 [published Online First: 2020/08/22]
  53. Brasil. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde – DGITIS/SCTIE. Rendesivir para tratamento de pacientes com COVID-19 [Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2020/novembro/18/nt-rendesivir.pdf>] accessed 12 de maio de 2021.
  54. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2020;324(5):460-70. doi: 10.1001/jama.2020.10044 [published Online First: 2020/06/04]
  55. Gharbharan A, Jordans CCE, Geurtsvankessel C, et al. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. *medRxiv* 2020:2020.07.01.20139857. doi: 10.1101/2020.07.01.20139857
  56. AlQahtani M, Abdulrahman A, Almadani A, et al. Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. *medRxiv* 2020:2020.11.02.20224303. doi: 10.1101/2020.11.02.20224303



57. Avendaño-Solà C, Ramos-Martínez A, Muñoz-Rubio E, et al. Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial. *medRxiv* 2020:2020.08.26.20182444. doi: 10.1101/2020.08.26.20182444
58. Libster R, Marc GP, Wappner D, et al. Prevention of severe COVID-19 in the elderly by early high-titer plasma. *medRxiv* 2020:2020.11.20.20234013. doi: 10.1101/2020.11.20.20234013
59. Horby PW, Estcourt L, Peto L, et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* 2021:2021.03.09.21252736. doi: 10.1101/2021.03.09.21252736
60. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc* 2020;95(9):1888-97. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.06.028 [published Online First: 07/19]
61. Simonovich VA, Burgos Pratx LD, Scibona P, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med* 2021;384(7):619-29. doi: 10.1056/NEJMoa2031304 [published Online First: 2020/11/25]
62. O'Donnell MR, Grinsztejn B, Cummings MJ, et al. A randomized, double-blind, controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19. *medRxiv* 2021:2021.03.12.21253373. doi: 10.1101/2021.03.12.21253373
63. Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM, et al. Effectiveness of Ivermectin as add-on Therapy in COVID-19 Management (Pilot Trial). *medRxiv* 2020:2020.07.07.20145979. doi: 10.1101/2020.07.07.20145979
64. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, et al. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. *medRxiv* 2020:2020.10.26.20219345. doi: 10.1101/2020.10.26.20219345
65. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N, et al. Use of Ivermectin Is Associated With Lower Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: The Ivermectin in COVID Nineteen Study. *Chest* 2021;159(1):85-92. doi: 10.1016/j.chest.2020.10.009 [published Online First: 2020/10/17]
66. Chaccour C, Casellas A, Blanco-Di Matteo A, et al. The effect of early treatment with ivermectin on viral load, symptoms and humoral response in patients with non-severe COVID-19: A pilot, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *EClinicalMedicine* 2021;32:100720. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100720 [published Online First: 2021/01/27]
67. Chachar AZK, Khan KA, Asif M, et al. Effectiveness of Ivermectin in SARS-CoV-2/COVID-19 Patients. *International Journal of Sciences* 2020;9
68. Ahmed S, Karim MM, Ross AG, et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2021;103:214-16. doi: 10.1016/j.ijid.2020.11.191 [published Online First: 2020/12/06]
69. Podder CS, Chowdhury N, Sina MI, et al. Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a single-centre, open-label, randomised controlled study. *IMC Journal of Medical Science* 2020;14(2):002.
70. Devereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. *JAMA network open* 2020;3(6):e2013136. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.13136 [published Online First: 2020/06/25]
71. Lopes MI, Bonjorno LP, Giannini MC, et al. Beneficial effects of colchicine for moderate to severe COVID-19: an interim analysis of a randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial. *medRxiv* 2020:2020.08.06.20169573. doi: 10.1101/2020.08.06.20169573

72. RECOVERY investigators. RECOVERY trial closes recruitment to colchicine treatment for patients hospitalised with COVID-19 [updated 5 de março de 2021. Available from: <https://www.recoverytrial.net/news/recovery-trial-closes-recruitment-to-colchicine-treatment-for-patients-hospitalised-with-covid-19> accessed 2021.
73. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *New England Journal of Medicine* 2020;384(6):497-511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184
74. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020;382(19):1787-99. doi: 10.1056/NEJMoa2001282
75. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet (London, England)* 2020;396(10259):1345-52. doi: 10.1016/s0140-6736(20)32013-4 [published Online First: 2020/10/09]

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145247 em 22/07/2021 às 17:20:33

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145247 em 22/07/2021 às 17:20:33

# **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 – HMOV

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,

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

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.

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145247 em 22/07/2021 às 17:20:34

## 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](http://www.saude.gov.br/coronavirus)). No *chat*, o paciente pode informar seus sintomas e receber orientações para permanecer em isolamento domiciliar ou procurar um serviço de saúde.

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

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

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).

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145247 em 22/07/2021 às 17:20:34



## 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.**

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

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:

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

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

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

## 6.2 Apresentação clínica

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

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

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

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

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

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

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 grave<sup>2</sup>(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

---

<sup>2</sup> 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](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 ( $\geq 39$ ) 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.

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

**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                                  | <b>Grupo B</b>              | <b>Grupo D</b>              |
| Baixo risco                                 | <b>Grupo A</b>              | <b>Grupo C</b>              |



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

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

## b) Trato respiratório inferior

i- SatO<sub>2</sub> < 92% e/ou FR > 222) **Fatores de risco para complicações clínicas**

i) Idade ≥ 65 anos

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

iii) Uso de corticoide ou imunossupressores

A) Baixo risco: ausência dos fatores acima;

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

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

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



## 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

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

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).

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

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.

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

• **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  $\geq 48$ 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)



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

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.**

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

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

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

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

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

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

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

#### 7.4.2. Antibioticoterapia

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

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

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

#### 7.4.3 Corticosteroides

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

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

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

#### 7.4.4. Antivirais

Estudos com resultados publicados até o momento avaliaram os antivirais lopinavir/ritonavir, remdesivir e umifenovir. Cabe ressaltar que o remdesivir ainda está em teste/uso compassivo e não possui registro na ANVISA. O 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, favipiravir, 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

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

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

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145247 em 22/07/2021 às 17:20:34



## 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

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

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<sup>a</sup> à 34<sup>a</sup> semana de gestação quando não houver evidências de infecção materna, bem como a disponibilidade de cuidados adequados durante o parto e ao recém-nascido. No caso de COVID-19 leve, os benefícios clínicos dos corticosteroides no período antenatal podem superar os riscos de danos à mãe. Nesses casos, deve-se discutir com a mulher os potenciais riscos e benefícios a ela e ao neonato pré-termo (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 O<sub>2</sub> ≥95% e/ou pO<sub>2</sub> ≥70mmHg).
- Considerar ventilação mecânica precoce quando houver evidência de avanço da insuficiência respiratória. Técnicas de ventilação não invasiva podem ter um pequeno aumento do risco de aspiração em gravidez.
- Prevenção de sobrecarga de fluidos: utilizar fluidos intravenosos de maneira conservadora, a menos que haja instabilidade cardiovascular.
- Controle empírico de antibióticos: considerar terapia antimicrobiana devido ao risco de infecções bacterianas sobrepostas.
- Rastreamento de outras infecções respiratórias virais e infecções bacterianas (devido ao risco de coinfeções).

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

- 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

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

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.

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

- 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



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

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-

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

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

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

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.

## | DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA 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>

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145247 em 22/07/2021 às 17:20:34



## 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

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

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  $\gamma$ , 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).

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

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  $\gamma$  (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.

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

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



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

- 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>



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

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

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

- 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/P-rotocolo-de-manejo-clinico-para-o-novo-coronavirus-2019-ncov.pdf>

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

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

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

- 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

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

- 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.



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

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



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

- 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

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

- 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.

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

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.

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

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



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

- 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?

## | DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA 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

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

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 sumarizada 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.

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 15224 em 22/07/2021 às 17:20:34

## 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.

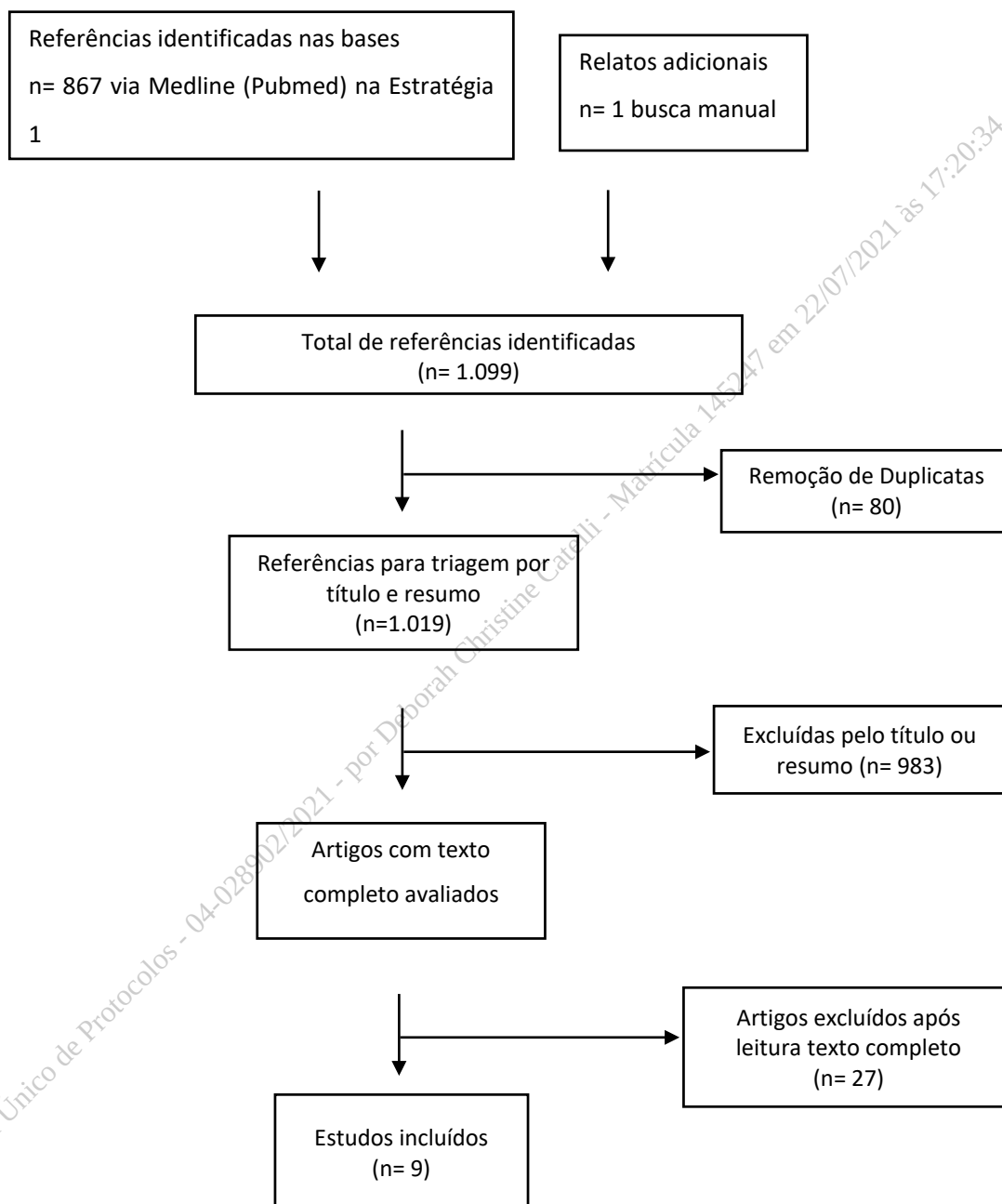
**Quadro 1: Bases de dados e estratégias de busca utilizadas.**

| 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.**





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

**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

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

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  $\beta$ ); 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.

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

**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<br>[média (IC95%)] | 24 Jan–8 Feb<br>[média (IC95%)] |
|------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Taxa de transmissão ( $\beta$ , dias <sup>-1</sup> ) | 0,52 (0,39; 0,71)               | 0,35 (0,27; 0,50)               |
| Taxa de transmissão relativa ( $\mu$ )               | 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 ( $\alpha$ )                          | 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)               |

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

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.

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

**Quadro 3: Estudos incluídos, principais desfechos e qualidade metodológica**

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

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| Autor/ano          | Tipo de estudo  | População                                                                                                                                                 | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Risco de viés          |
|--------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
|                    |                 |                                                                                                                                                           | Embora a estimativa para a taxa de transmissão relativa, $\mu$ , 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. <b>(TABELA 1)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |
| 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.<br>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).<br>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)  |



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

| Autor/ano         | Tipo de estudo               | População                                   | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Risco de viés         |
|-------------------|------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
|                   |                              |                                             | separadas) pegaram a doença durante o período de incubação dos casos índices.<br>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.<br>As infecções resultaram do contato com um viajante infectado, mas potencialmente pré-sintomático da cidade de Wuhan.<br>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.<br>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.<br>O 2º, 3º e 4º caso não apresentavam sintomas nas 2 semanas anteriores ao início da doença no paciente 1.                                                                                                                                                        | Alto (relato de caso) |

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| 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-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                        |

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

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

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| 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 <sup>8</sup> 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) | <p>Relata um grupo familiar de cinco pacientes com pneumonia por COVID-19 em Anyang, China. Os pacientes tiveram contato, antes do início dos sintomas, com um membro da família assintomático que havia viajado ao centro epidêmico de Wuhan.</p> <p>A sequência de eventos sugere que o vírus pode ter sido transmitido pelo portador assintomático.</p> <p>O período de incubação do paciente índice foi de 19 dias - longo, mas dentro do intervalo relatado de 0 a 24 dias. Seu primeiro resultado diagnóstico foi negativo para COVID-19 (após as manifestações clínicas dos</p> | Alto (relato de caso) |

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| 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. |               |

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145247 em 22/07/2021 às 17:20:34

## 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

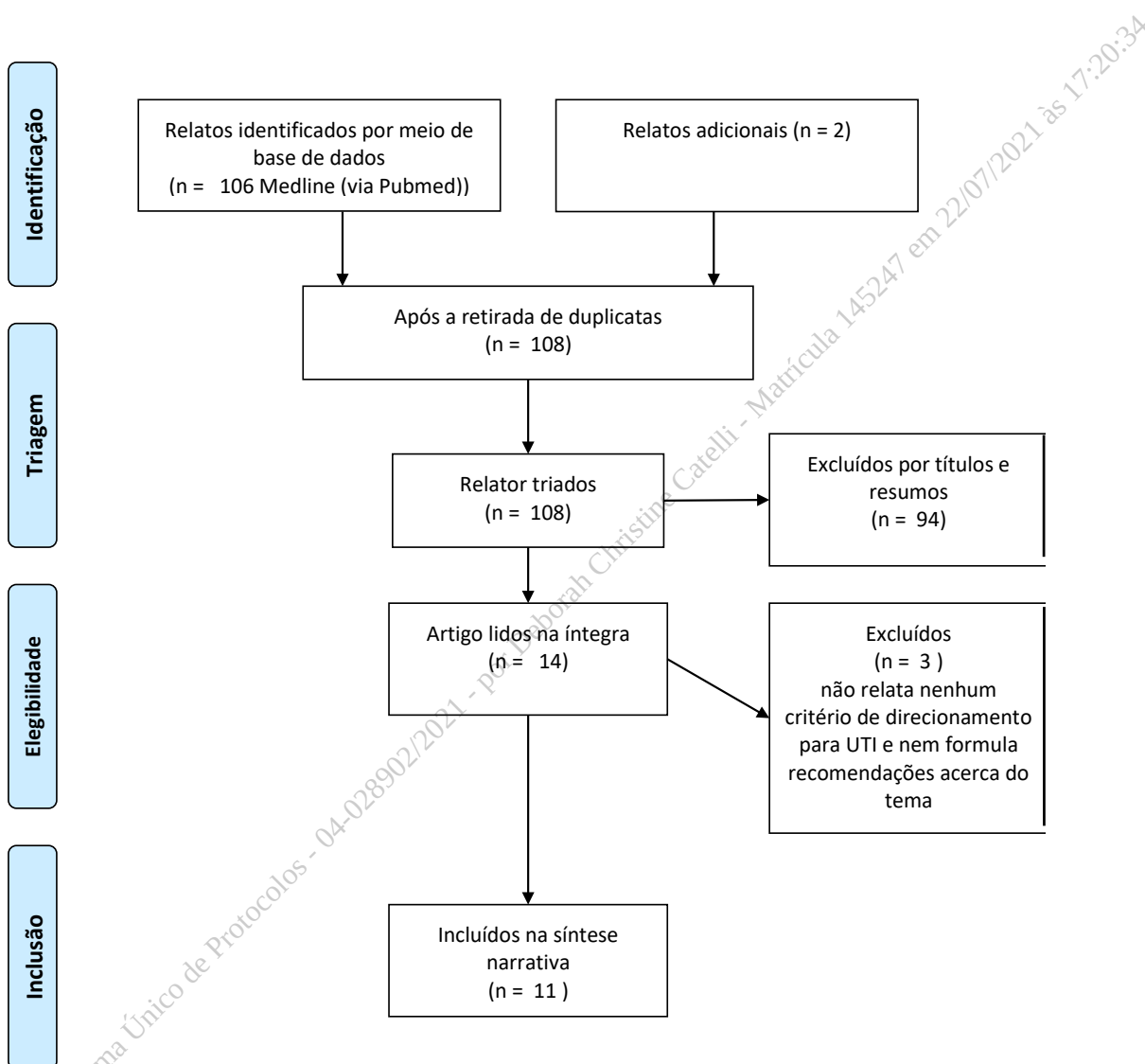
Por meio da busca na Base de dados Medline, 106 títulos foram identificados. Após a leitura de títulos e resumos, 94 referências foram excluídas. Duas referências foram identificadas por busca manual (43,44). Quatorze referências tiveram seus textos completos avaliados quanto à inclusão (43-56). Destas, 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**.



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

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).

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145247 em 22/07/2021 às 17:20:34

**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 |                                                                                                  |

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

|                   |  |
|-------------------|--|
| 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**.

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145247 em 22/07/2021 às 17:20:34

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

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

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

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

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

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

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



| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| 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 curto (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;<br><br>UTI: Reservados apenas 50/206 leitos de UTI, com adaptação e remanejamento, caso necessário.<br><br>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)                                                                                                                                |

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

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

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| Autor, ano | Desenho de estudo | População | Resultados em UTI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Risco de viés |
|------------|-------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
|            |                   |           | <p>-Creatinina sérica (μmol/L): 80 (66-106) vs 71 (58-84), p=0,04;</p> <p>-troponina I hipersensível (pg/mL): 11.0 (5,6-26,4) vs. 5,1 (2,1-9,8), p=0,004;</p> <p>-Procalcitonina ≥ 0,05 N° (%): 27 (75,0) vs. 22 (21,6), p&lt;0,001.</p> <p>Diferenças em complicações presentes entre aqueles que foram para UTI <i>versus</i> sem cuidados intensivos, N (%):</p> <p>-Choque: 11 (30,6) vs. 1 (1,0), p&lt;0,001;</p> <p>-dano cardíaco agudo: 8 (22,2) vs. 2 (2,0), p&lt;0,001;</p> <p>-arritmia: 16 (44,4) vs. 7 (6,9), p&lt;0,001;</p> <p>-Síndrome respiratória aguda: 22 (61,1) vs. 5 (4,9), p&lt;0,001.</p> <p>Diferenças significativas entre modalidades terapêuticas UTI vs. Não UTI, N (%):</p> <p>-glicocorticoide: 26 (72,2) vs. 36 (35,3), p&lt;0,001;</p> <p>-Inalação de oxigênio: 4 (11,11) vs. 102 (100), p&lt;0,001;</p> <p>-Ventilação não invasiva: 15 (41,7) vs. 0. p&lt;0,001;</p> <p>-Ventilação invasiva: 17 (47,22) vs. 0, p&lt;0,001;</p> <p>-ECMO: 4 (11,1) vs. 0, p=0,004.</p> <p><b>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.</b></p> |               |

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

| 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 | <p>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.</p> <p>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.</p> | 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) |

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

| 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.<br>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).<br><br>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) |

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

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



| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

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

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| Autor, ano | Desenho de estudo | População | Resultados em UTI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Risco de viés |
|------------|-------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
|            |                   |           | <p>estar mais doentes do que os pacientes que não receberam. Especificamente, uma proporção maior de pacientes que receberam metilprednisolona foi classificada em um grau mais elevados no Índice de Gravidade da Pneumonia<sup>7</sup> em comparação com pacientes que não receberam metilprednisolona (<math>p = 0,01</math>).</p> <p>Fatores associados com a progressão de síndrome respiratória aguda para morte - modelo bivariado de Cox (HR (IC95%)):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>-aumento de Idade (<math>\geq 65</math> vs. <math>&lt; 65</math>): 6,17 (3,26-11,67), <math>p &lt; 0,001</math>;</li><li>-Baixa proporção de febre alta (<math>\geq 39</math> vs. <math>&lt; 39</math>): 0,41 (0,21-0,82), <math>p = 0,01</math>;</li><li>-elevação de bilirrubina: 1,07 (1,02-1,12), <math>p = 0,003</math>;</li><li>-Aumento de ureia: 1,13 (1,06-1,20), <math>p &lt; 0,001</math>;</li><li>-Aumento de PCR: 1,03 (1,01-1,05), <math>p = 0,01</math>;</li><li>-Aumento de D-dímero: 1,02 (1,01-1,04), <math>p = 0,002</math>.</li></ul> <p>A administração de metilprednisolona parece ter reduzido o risco de morte em pacientes com síndrome respiratória aguda (HR, 0,38; IC 95%, 0,20-0,72; <math>p = 0,003</math>)</p> |               |

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

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 <sup>a</sup> | grave <sup>b</sup> | não grave          | grave <sup>c</sup> | nenhum               | <b>Recomendação geral:</b> 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).<br><b>Recomendação para neonatos:</b> Todo neonato sintomático ou com confirmação laboratorial deve ser direcionado para UTI neonatal. |                               | ⊕○○○<br>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).**

|                                 |                                                                                                                                |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>População</b>                | Pacientes com síndromes respiratórias guda grave decorrente de infecções virais, refratária à ventilação mecânica convencional |
| <b>Intervenção (tecnologia)</b> | Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) associada ou não à ventilação mecânica convencional                               |
| <b>Comparação</b>               | Alternativas terapêuticas para o tratamento da ventilação mecânica convencional isolada                                        |
| <b>Desfechos (Outcomes)</b>     | Qualidade de vida, mortalidade, complicações                                                                                   |
| <b>Tipo de estudo</b>           | 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.

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

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

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

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

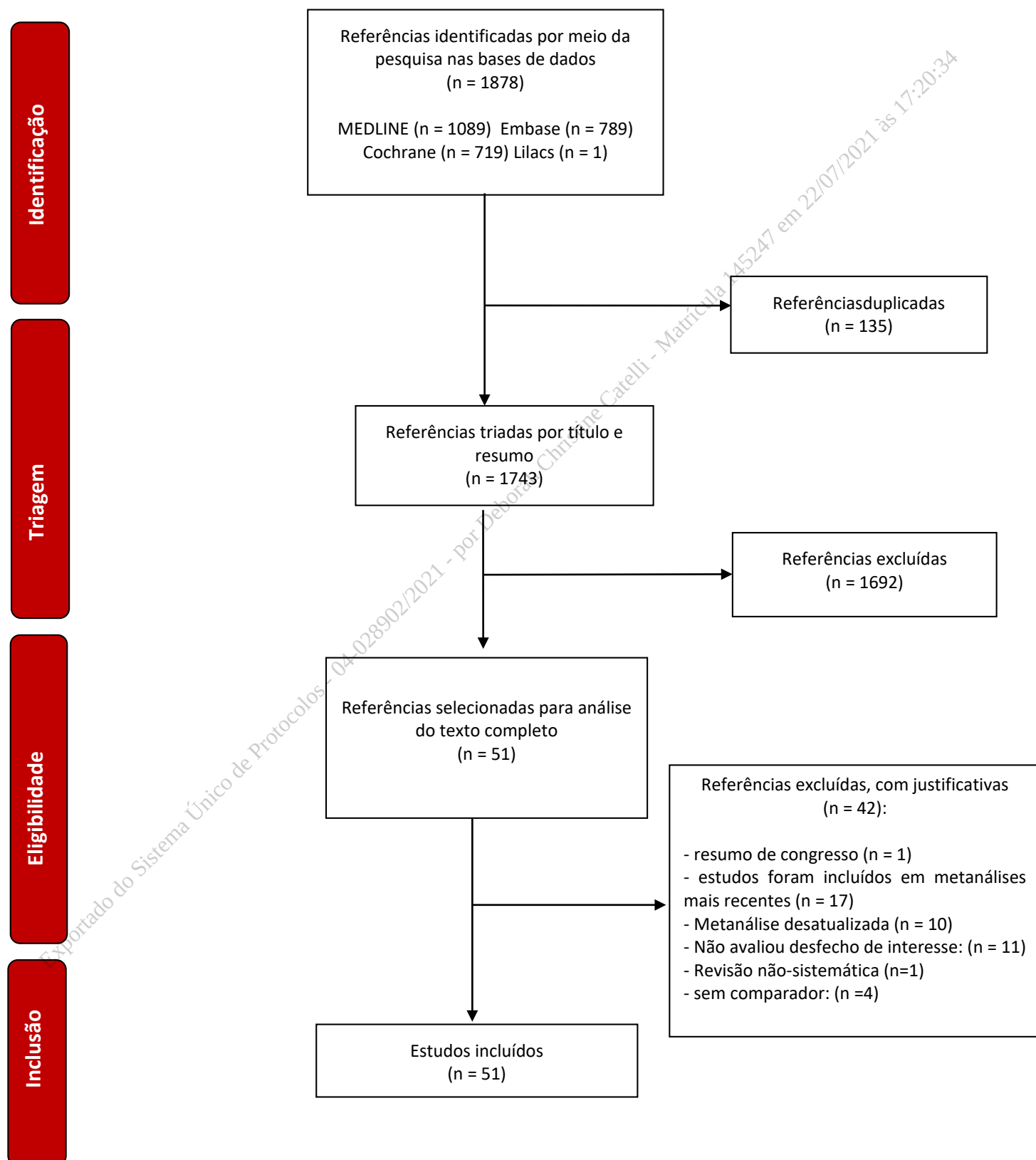
### **Apresentação das evidências**

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**).

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145247 em 22/07/2021 às 17:20:34



**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

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

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**).

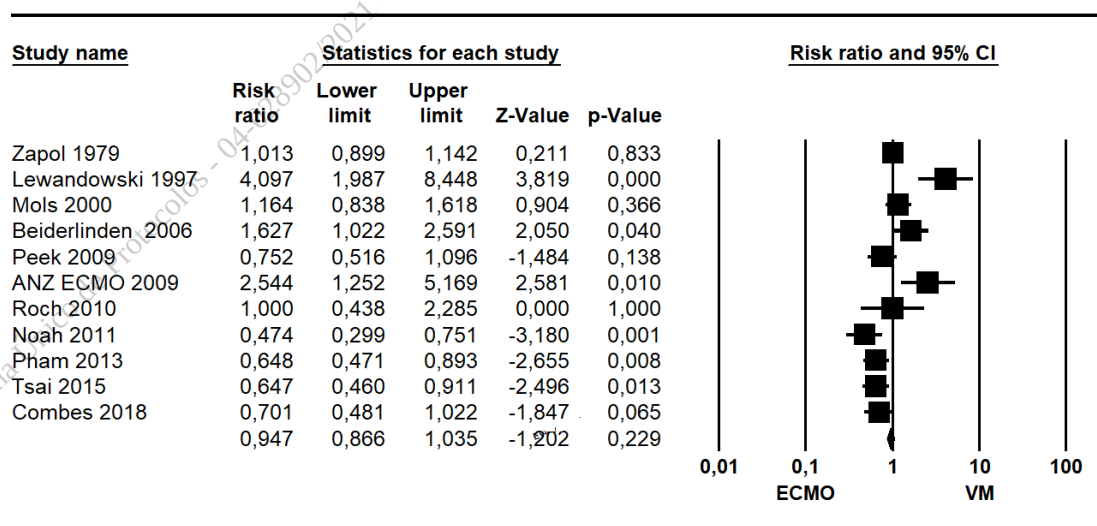


**Figura 4. Mortalidade hospitalar. Gráfico de floresta mostrando análise agrupada dos estudos que avaliaram a mortalidade intra-hospitalar da oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) comparada à ventilação mecânica convencional (VM).**

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

Quando restrito a ECRs e quase-ECRs (843 pacientes, 407 ECMO), houve diferença na mortalidade (RR 0,72; IC95%, 0,55–0,94; I<sup>2</sup> = 74%) a favor do grupo ECMO (**Figura 4**).

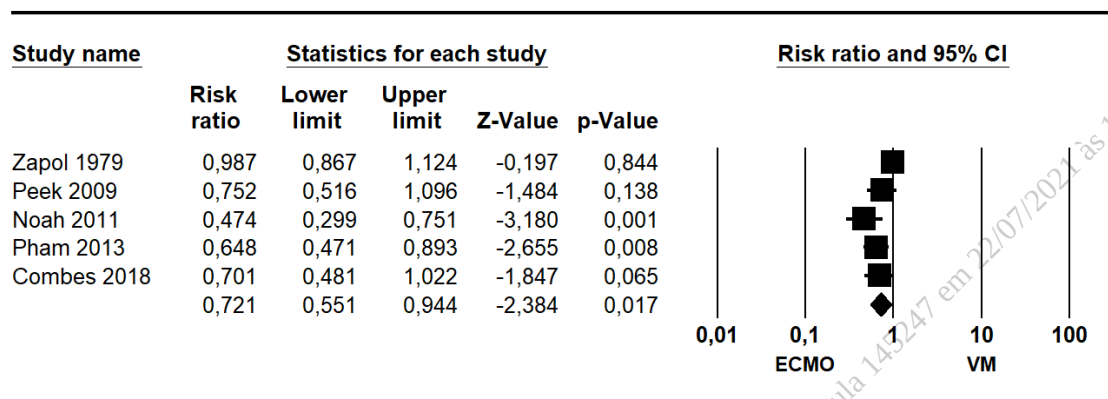


**Figura 5. MORTALIDADE HOSPITALAR. GRÁFICO DE FLORESTA MOSTRANDO ANÁLISE AGRUPADA de três ensaios clínicos randomizados e dois quase ensaios randomizados QUE AVALIARAM A MORTALIDADE INTRA-HOSPITALAR DA OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA (ECMO) COMPARADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA CONVENCIONAL (VM).**

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

Como para as formas mais refratárias de insuficiência respiratória, a oxigenação por membrana extracorpórea venosa (VV-ECMO) é a configuração preferida no suporte à vida extracorpórea (77), ao ao analisar o uso de ECMO venosa entre os estudos que avaliaram exclusivamente esta técnica, a mortalidade foi significativamente menor com ECMO (RR, 0,65; IC 95%, 0,54–0,78; I<sup>2</sup> = 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**).

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

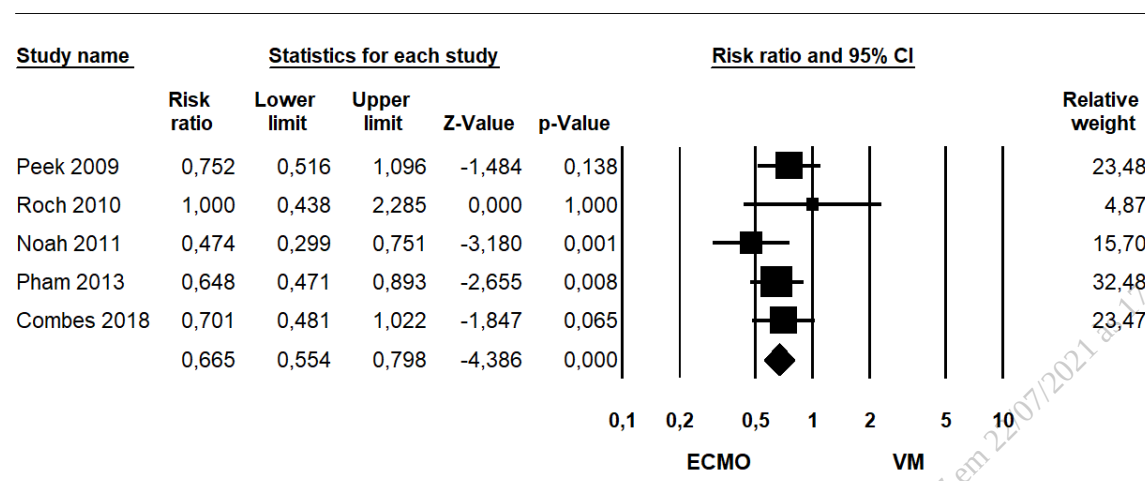


**Figura 6. Meta-análise de todos estudos com pareamento adequado em adultos e usando uma estratégia ventilatória protetora, com ECMO para suporte dos pacientes.**

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; I<sup>2</sup> 48,1) (**Figura 6**).

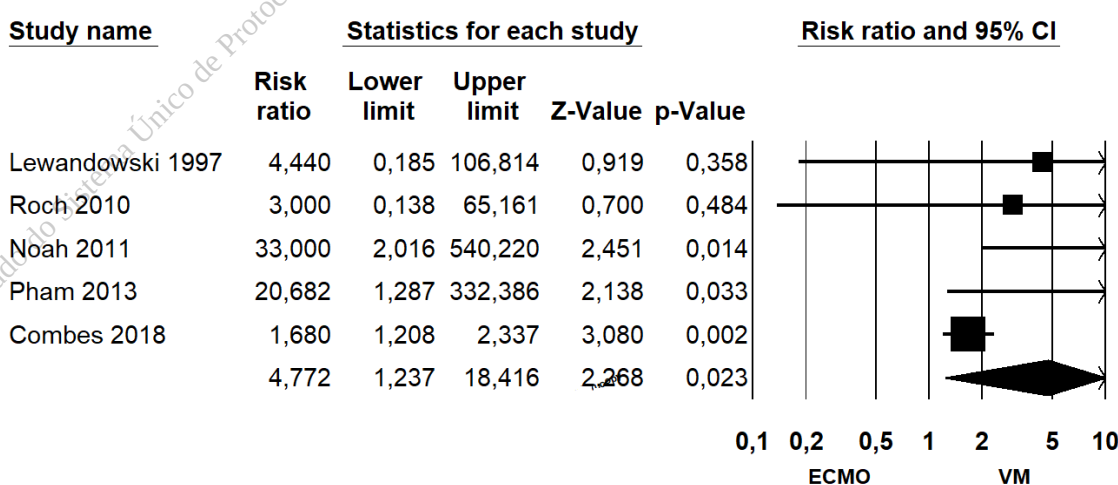


**Figura 7. Análise agrupada do evento adverso sangramento.**

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

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; I<sup>2</sup> = 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; I<sup>2</sup> 60%) (**Figura 7**).

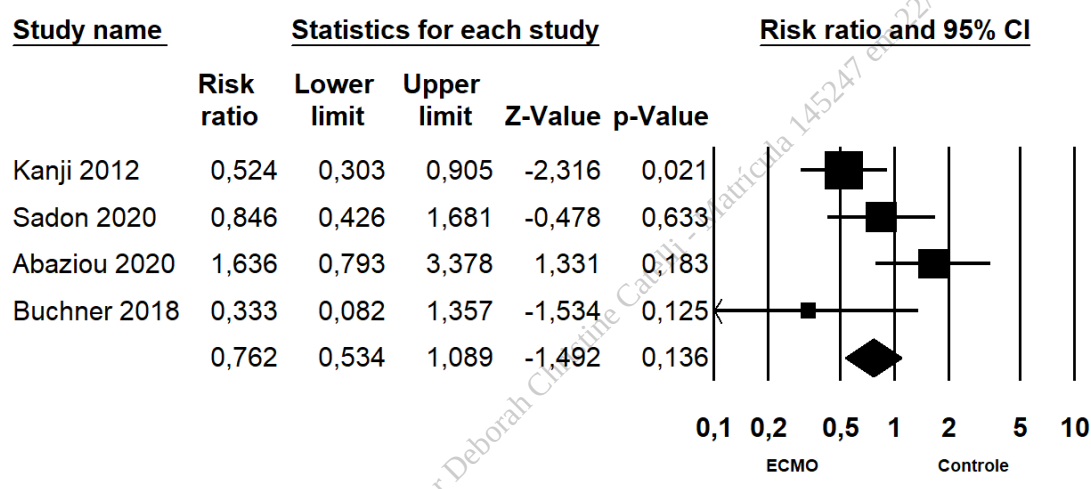


**Figura 8. MORTALIDADE HOSPITALAR. GRÁFICO DE FLORESTA MOSTRANDO ANÁLISE AGRUPADA de quatro estudos observacionais retrospectivos QUE AVALIARAM A MORTALIDADE NA OXIGENAÇÃO POR MEMBRANA EXTRACORPÓREA (ECMO) COMPARADA À um grupo controle.**

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).**

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

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

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           |            |           |

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

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |  |  |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
|  | coronavirus infection' OR<br>'2019-ncov infection' OR<br>'covid-19 pandemic' OR<br>'coronavirus disease-19'<br>OR '2019-ncov disease' OR<br>covid19 OR '2019 novel<br>coronavirus disease' OR<br>'coronavirus disease<br>2019'/exp OR 'coronavirus<br>disease 2019') AND<br>('extracorporeal<br>oxygenation'/exp OR<br>'ecmo treatment' OR<br>'extracorporeal life<br>support'/exp OR<br>'extracorporeal life<br>support' OR 'ecls<br>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](#)), 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

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

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 ausencia 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

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

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

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

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

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

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.

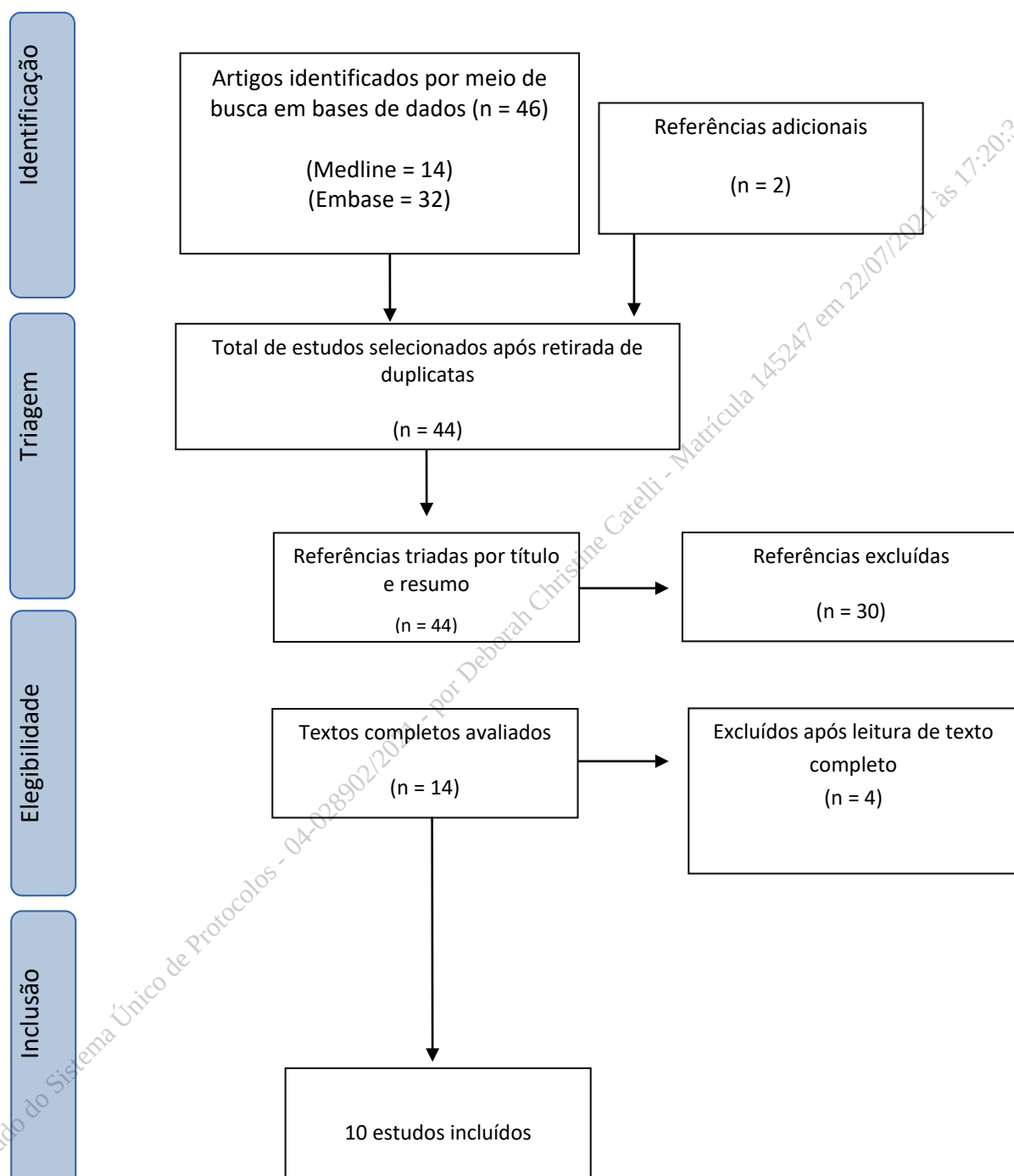
**Tabela 7. Bases de dados pesquisadas, estratégias de busca realizadas e quantitativo de referências.**

| Base de dados           | Estratégia de busca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Resultado      |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Medline<br>(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))<br><br>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<br>AND<br>(('intubation'/exp OR 'intubation' OR 'respiratory tract intubation'/exp OR 'respiratory tract intubation' OR 'endotracheal intubation'/exp OR 'endotracheal intubation') AND [embase]/lim<br><br>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**).

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

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

### Motivo de exclusão dos estudos

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

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

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

### Descrição dos estudos

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



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

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

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

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

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

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

| 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 | <p>Desfecho: Prevenção da equipe médica durante intubação</p> <p>Recomendações:</p> <p>(1) Não adie a intubação em pacientes com insuficiência respiratória agravada, evite situações emergentes em que o equipamento de proteção individual deva ser aplicado às pressas.</p> <p>(2) Para intubações na sala de operações ou na UTI, use pelo menos uma bata, máscara N95 ou superior, boné, máscara facial e luvas. Algumas fontes sugerem respiradores motorizados para purificação do ar, luvas duplas, botas e macacões.</p> <p>(3) Se estiver usando um respirador purificador de ar, considere um N95 sob ele para minimizar o risco de contaminação ao remover o respirador purificador de ar.50</p> <p>(4) Peça a um colega que verifique a aplicação adequada do equipamento de proteção pessoal antes de entrar no quarto do paciente ou sala de cirurgia.</p> <p>(5) Considere escrever nomes de fornecedores em aventais ou capuzes (se usados) para facilitar a identificação.</p> | Alto (Revisão de literatura). Essa revisão não apresenta metodologia de estratégia de busca, quais bases de dados foram avaliadas ou como foi realizada a extração de dados. A revisão é uma sumarização de algumas informações |

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

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

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

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

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

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



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

| Autor, ano                                                                                             | Desenho de estudo  | Amostra                                                                                                                                                                                                                                                          | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Risco de viés            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Respiratory care committee of Chinese Thoracic Society., 2020<br><br>*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. | <b>Desfecho: Prevenção da equipe médica durante intubação</b><br>As recomendações do consenso são:<br>(1) Prevenção e proteção padrão e isolamento do paciente;<br>(2) Paciente deve usar a máscara durante o tratamento da cânula nasal de alto fluxo (HFNC);<br>(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;<br>(4) Colocação de filtro entre o reanimador e a máscara ou via aérea artificial;<br>(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;<br>(6) Usar sedação e paráliticos durante a intubação, a pressão do manguito deve ser mantida entre 25-30 cmH <sub>2</sub> O;<br>(7) O cateter de sucção em linha é recomendado e pode ser usado por uma semana;<br>(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) |

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

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

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

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

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| 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 | <p><b>Desfecho:</b> eficácia e segurança da oxigenação nasal de alto fluxo (HFNO) durante a intubação broncoscópica/fibreóptica em pacientes críticos com pneumonia por COVID-19 em comparação com a oxigenação por máscara padrão (SMO).</p> <p><b>Frequência ventilatória:</b><br/>HFNO= 26,8 (DP 5,9) / SMO= 27,7 (DP 5,3)</p> <p><b>Comorbidades:</b><br/>Hipertensão - HFNO= 16 (57,1%) / SMO= 19 (63,3%)<br/>Diabetes mellitus - HFNO= 3 (10,7%) / SMO= 2 (6,7%)<br/>Doença cardiovascular - HFNO= 8 (28,6%) / SMO= 10 (33,3%)</p> <p>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> antes da intubação:<br/>HFNO= 139,5 (IQR 118,3; 162,3) / SMO= 128,5 (IQR 121,5; 136,3); p=0,0225</p> <p>Tempo total para intubação (segundos):<br/>HFNO= 68,5 (IQR 62,2; 74,0) / SMO= 76,0 (IQR 68,0; 90,5); p=0,005</p> <p>Menor Spo<sub>2</sub> durante a intubação:<br/>HFNO= 94,0 (IQR 92,1; 95,8) / SMO= 91,2 (IQR 86,3; 93,0); p=0,001</p> | Risco de viés incerto (Cochrane Risk of Bias) O estudo descreve ser aleatorizado, mas não mostra o método de randomização nem se houve alocação secreta. Não há dados sobre cegamento de pacientes e avaliadores. |

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

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

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

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



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

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

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

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 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                     |             |
| 8                                 | Estudos observacionais | grave <sup>a</sup> | grave <sup>b</sup> | não grave          | grave <sup>c</sup> | 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. | ⊕○○○<br>MUITO BAIXA | CRÍTICO     |

Explicações

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

## Considerações finais e Recomendações

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

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

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

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

2007 Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Criteria for Defining Severe Community-acquired Pneumonia<sup>16</sup>

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

#### **Minor criteria**

Respiratory rate  $\geq 30$  breaths/min

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio  $\leq 250$

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

|                                                               |
|---------------------------------------------------------------|
| Multilobarinfiltrates                                         |
| Confusion/disorientation                                      |
| Uremia (blood urea nitrogen level $\geq 20$ mg/dl)            |
| Leukopenia* (white blood cell count $< 4,000$ cells/ $\mu$ l) |
| Thrombocytopenia (plateletcount $< 100,000/\mu$ l)            |
| Hypothermia (core temperature $< 36^{\circ}\text{C}$ )        |
| Hypotension requiring aggressive fluid resuscitation          |
| <b>Major criteria</b>                                         |
| 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/fibreóptica em pacientes críticos com pneumonia por COVID-19 em comparação com a oxigenação por máscara padrão (SMO). Em pacientes críticos com pneumonia por COVID-19, o HFNO proporcionou um tempo de intubação mais curto e uma incidência menos frequente de dessaturação durante tentativas de intubação traqueal/fibreóptica em comparação com pré-

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

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

Tempo de intubação e risco de intubação

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

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

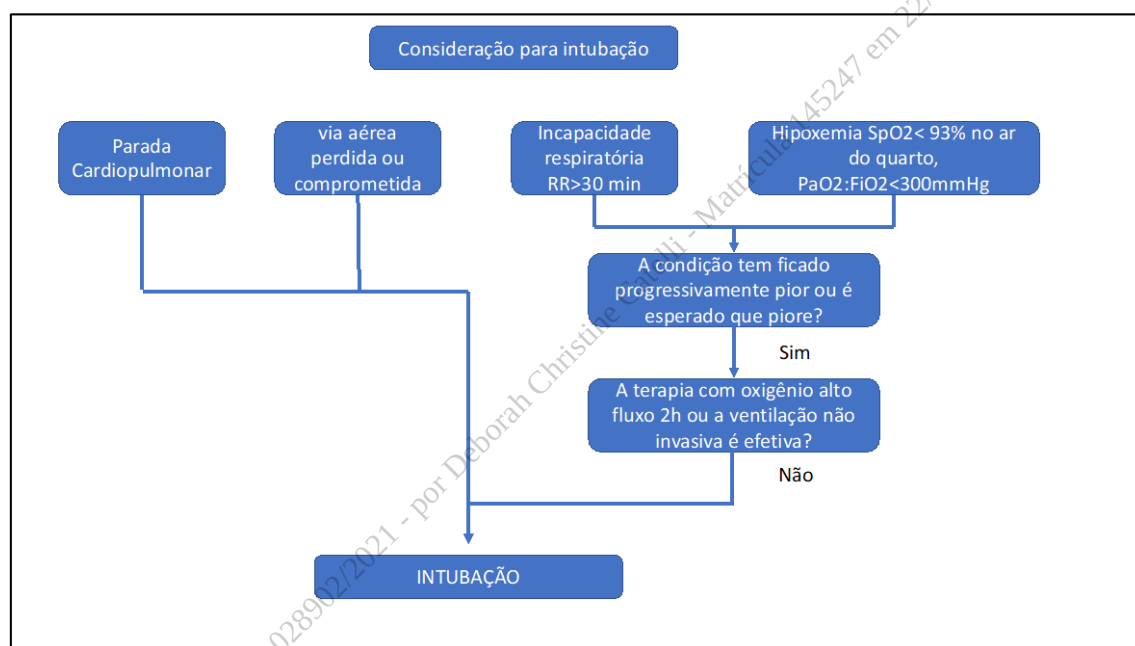
Médicos da linha de frente que cuidam de pacientes críticos em Wuhan sugerem que a intubação e a ventilação invasiva podem ter sido prejudicadas em alguns pacientes. Isso pelo fato que, no tratamento clínico, o prognóstico de pacientes com intubação traqueal tardia em pacientes com COVID-19 grave é ruim,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

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

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

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), similarmemente 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

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

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-



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

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.

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

**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  $\text{Spo}_2 < 93\%$  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.

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 15224 em 21/07/2023 às 17:20:34

## 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.

#### Crítérios 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**

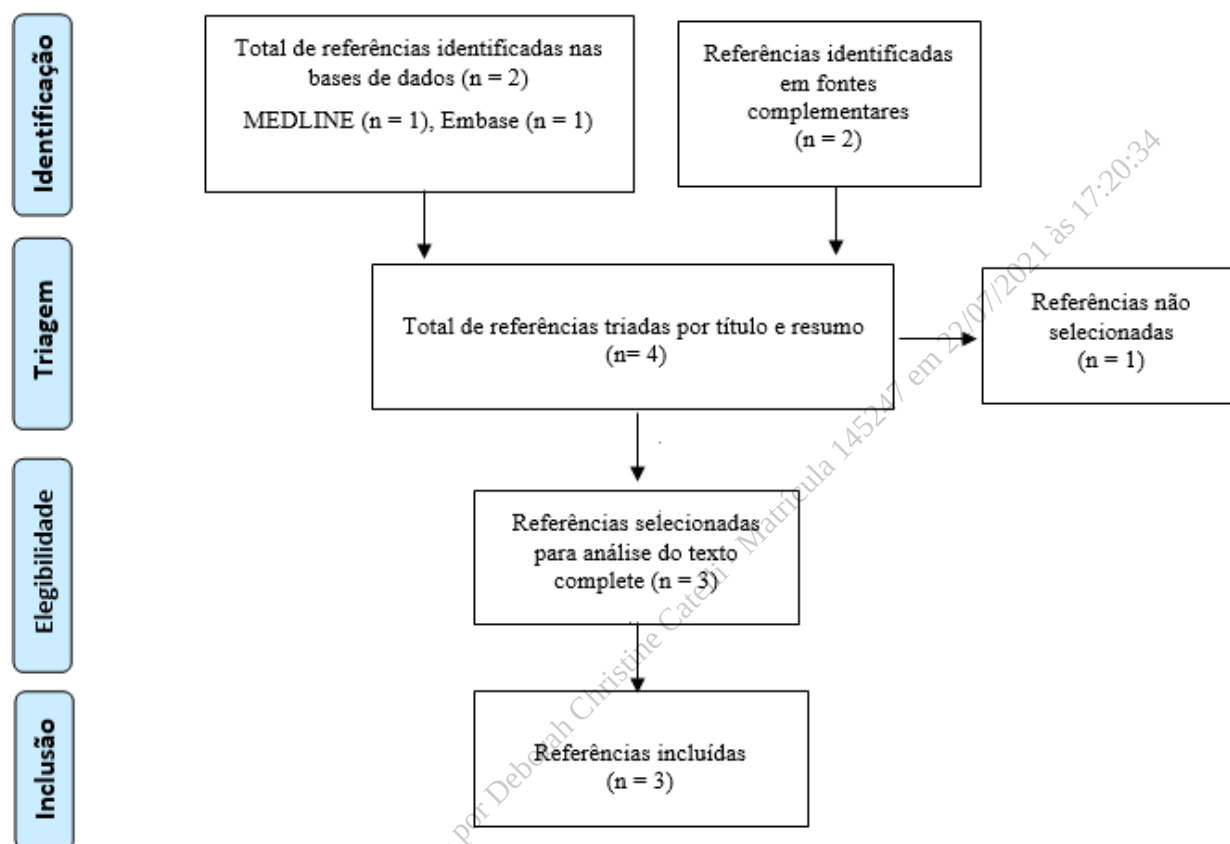
| Base de dados<br>(data da busca) | Estratégia de busca                                                                                                                                                                                                                                                              | Resultado<br>(N),<br>referências |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Medline<br>(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")<br>Resultado: 1                 | 2                                |
| Embase<br>(18/03/2020)           | ('ibuprofen'/exp OR 'ibuprofen' OR 'ibuprophen') AND [embase]/lim<br>AND<br>( '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')<br>AND [embase]/lim<br>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).

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

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).

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

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).

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 1524 em 27/07/2021 às 17:20:34



| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

**Tabela 11: Características dos estudos selecionados e principais resultados.**

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

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

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

AINEs: anti-inflamatórios não esteroidais.

## Considerações finais e Recomendações

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

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

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

## Recomendação

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

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

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.

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145247 em 22/07/2021 às 17:20:34

## 18 APÊNDICE 6

Qual a eficácia, segurança e informações de uso de uso dos antimaláricos (cloroquina e hidroxiclороquina) 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"<br>#2 "Hydroxychloroquine"[Mesh] OR (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 "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-quinoliny)-N1,N1-diethyl-1,4-pentanediamine)" OR Hydroquin OR Axemal OR Dolquine OR Quensyl OR Quinoric<br>#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'<br>#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        |

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

|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | <p>quinoline' OR '7 chloro 4 [4 [ethyl (2 hydroxyethyl) amino] 1 methylbutylamino] quinoline diphosphate'/exp OR '7 chloro 4 [4 [ethyl (2 hydroxyethyl) amino] 1 methylbutylamino] quinoline diphosphate' OR 'chloroquinol'/exp OR chloroquinol OR 'ercoquin'/exp OR ercoquin OR 'hydrochloroquine'/exp OR hydrochloroquine OR 'hydrocloroquine'/exp OR hydrocloroquine OR 'oxychloroquine'/exp OR oxychloroquine OR 'quensyl'/exp OR quensyl OR 'sn 8137'/exp OR 'sn 8137' OR oxychlorochin OR hydroxychlorochin OR plaquenil OR 'hydroxychloroquine sulfate' OR 'hydroxychloroquine sulfate (1:1) salt' OR hidroxicloroquina OR hydroxychloroquinum OR oxichlorochine OR oxichloroquine OR 'chloroquine' OR 'chloroquine'/exp OR chloroquine OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chlorchinolin diphosphate' OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chlorchinolin sulfate' OR '4 (4 diethylamino 1 methylbutylamino) 7 chlorchinolin 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 'chloroquinumidiphosphoricum' OR chlorquin OR chlorquine OR choloquine OR 'choroquine sulfate' OR 'choroquine sulphate' OR cidanchin OR 'clo-kit junior' OR clorichina OR clorichine OR cloriquine OR clorochina OR delagil OR delagyl OR dichinalex OR diclokin OR diquinalex OR diroquine OR emquin OR genocin OR gontochin OR gontochine OR gontoquine OR heliopar OR imagon OR iroquine OR klorokin OR klorokine OR 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</p> |  |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

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

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|                    | 7618' OR sn7618 OR solprina OR solprine OR tresochin OR tresochine OR tresoquine OR trochin OR trochine OR troquine OR 'w 7618' OR w7618 OR 'win 244' OR win244 OR 'antimalarial agent'/exp OR 'antimalarial agent' OR 'anti malaria drug'/exp OR 'anti malaria drug' OR 'antimalaria agent'/exp OR 'antimalaria agent' OR 'antimalaria drug'/exp OR 'antimalaria drug' OR 'antimalaria drug, synthetic'/exp OR 'antimalaria drug, synthetic' OR 'antimalarial'/exp OR antimalarial OR 'antimalarial drug'/exp OR 'antimalarial drug' OR 'antimalarials'/exp OR antimalarials OR 'antipaludean agent'/exp OR 'antipaludean agent' OR 'antiplasmodic agent'/exp OR 'antiplasmodic agent' OR 'synthetic antimalaria agent'/exp OR 'synthetic antimalaria agent' #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)<br>#2 Hydroxychloroquine OR Oxychlorochin OR Oxychloroquine OR Hydroxychlorochin OR Plaquenil OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR chloroquine OR Antimalarials OR Antimalarial<br>#3 #1 AND #2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 27 |
| Cochrane Library   | #1 MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees<br>#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"<br>#3 #1 OR #2<br>#4 MeSH descriptor: [Hydroxychloroquine] explode all trees<br>#5 MeSH descriptor: [Chloroquine] explode all trees<br>#6 MeSH descriptor: [Antimalarials] explode all trees<br>#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<br>#8 #4 OR #5 OR #6 OR #7<br>#9 #3 AND #8 | 2  |



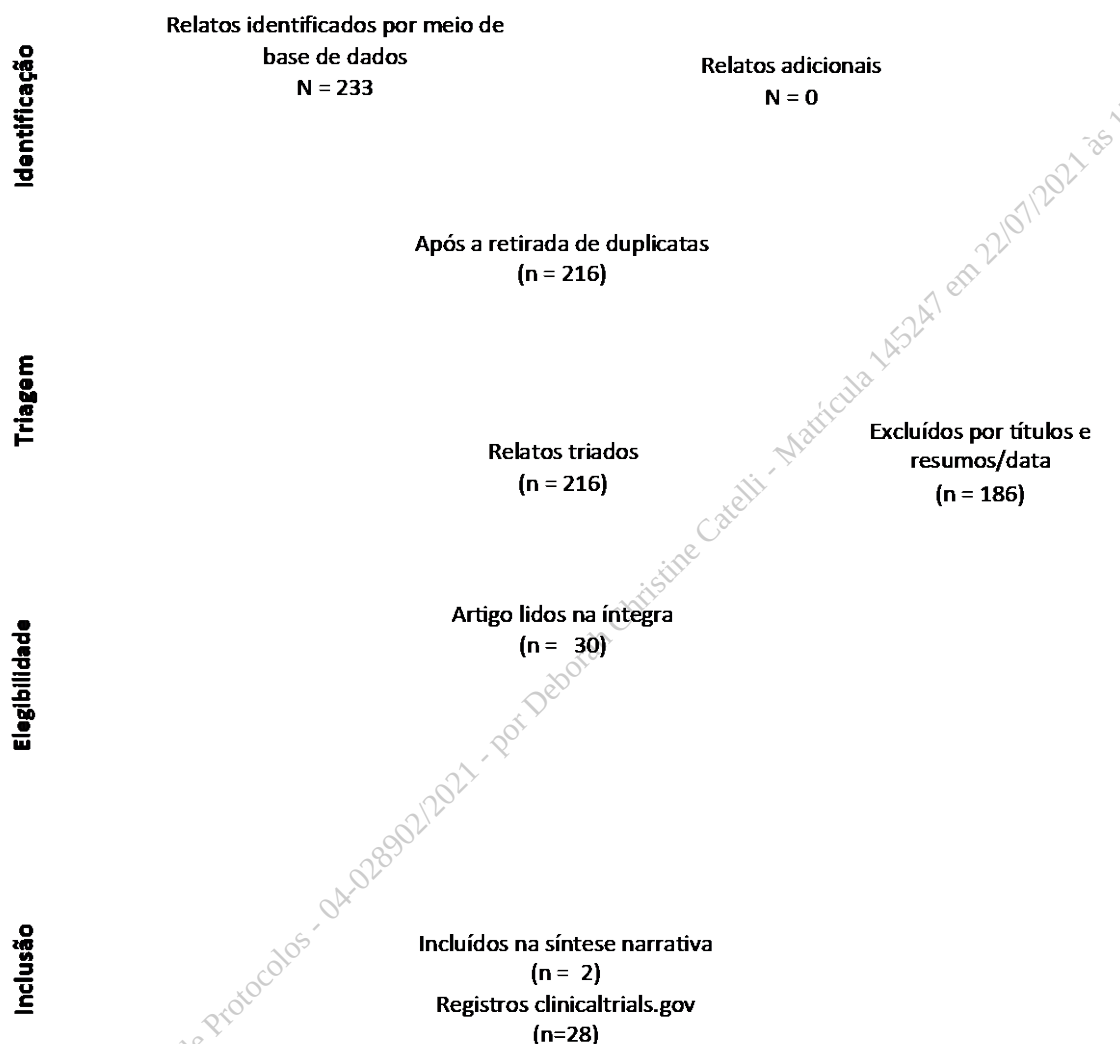
## | DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |     |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 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)<br>#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)<br>#3 #1 AND #2 | 0   |
| Open Grey<br>(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)<br>#2 Hydroxychloroquine OR Oxychlorochin OR Oxychloroquine OR Hydroxychlorochin OR Plaquenil OR Chlorochin OR Cloroquina OR Cloroquine OR chloroquine OR Antimalarials OR Antimalarial<br>#3 #1 AND #2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 33  |
| Total                          | ---                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 223 |

\*WHO-ICTRP - a busca foi feita em 19 de março de 20120, 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

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

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

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

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

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

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

| 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)

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

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. |

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

|                         |             |                                                            |
|-------------------------|-------------|------------------------------------------------------------|
| Outras fontes de vieses | Baixo risco | Não foi identificado 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. |



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

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

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

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

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

**Quadro 12: Avaliação da Qualidade da evidência (GRADE)****Hidroxiclороquina comparada com tratamento convencional para infecção por COVID-19****Paciente ou população:** COVID-19**Cenário:** Pacientes hospitalizados**Intervenção:** Hidroxiclороquina**Comparador:** Tratamento convencional

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

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

## Hidroxiclорокина comparada com tratamento convencional para infecção por COVID-19

**Paciente ou população:** COVID-19

**Cenário:** Pacientes hospitalizados

**Intervenção:** Hidroxiclорокина

**Comparador:** Tratamento convencional

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

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

## Hidroxiclорокина comparada com tratamento convencional para infecção por COVID-19

**Paciente ou população:** COVID-19

**Cenário:** Pacientes hospitalizados

**Intervenção:** Hidroxiclорокина

**Compariador:** Tratamento convencional

| Desfechos                                                                                   | Efeitos absolutos antecipados*<br>(IC95%) |                               | Efeito relativo<br>ativo (IC 95%) | Nº de<br>participantes<br>antes (estudos) | Certeza na evidência<br>(GRADE)       | Comentários                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                             | Risco com<br>tratamento convencional      | Risco com<br>hidroxiclорокина |                                   |                                           |                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Desfecho laboratorial<br>Negativação de<br>detecção viral<br>(PCR)<br>seguimento: 7<br>dias | -                                         | -                             | -                                 | 30<br>(1 ECR)                             | ⊕○○○<br>MUITO<br>BAIXA <sup>a,c</sup> | Não foram relatados dados suficientes para análises. A taxa de negatificação de carga viral foi de 86,7% (13/15) no grupo hidroxiclорокина 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 hidroxiclорокина versus 12,5% no grupo controle (p = 0,001, após 6 dias) |

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

## Hidroxiclорокина comparada com tratamento convencional para infecção por COVID-19

**Paciente ou população:** COVID-19

**Cenário:** Pacientes hospitalizados

**Intervenção:** Hidroxiclорокина

**Comparador:** Tratamento convencional

| Desfechos                                                                               | Efeitos absolutos antecipados*<br>(IC95%) |                               | Efeito relativo<br>ativo (IC 95%) | Nº de<br>participantes<br>antes<br>(estudos) | Certeza na evidência<br>(GRADE)       | Comentários                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                         | Risco com<br>tratamento convencional      | Risco com<br>hidroxiclорокина |                                   |                                              |                                       |                                                                                                                                                                                                                           |
| Desfecho laboratorial Tempo para negativação de detecção viral (PCR) seguimento: 7 dias | -                                         | -                             | -                                 | 30<br>(1 ECR)                                | ⊕○○○<br>MUITO<br>BAIXA <sup>a,c</sup> | Não foram relatados dados suficientes para análises. Duração média de infecção no grupo hidroxiclорокина 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 |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------|----|----------|
| <b>High certainty:</b>     | We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect                                                                                            |       |        |    |          |
| <b>Moderate certainty:</b> | 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 |       |        |    |          |
| <b>Low certainty:</b>      | Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect                                                       |       |        |    |          |
| <b>Very low certainty:</b> | We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect                                             |       |        |    |          |

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

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.

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145247 em 22/07/2021 às 17:20:34

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

**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<br>Nenhuma intervenção | Detecção/Carga viral<br>Tempo para melhora clínica<br>Tempo para morte, UTI ou ventilação mecânica<br>Progressão para suplementação de O2<br>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<br>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<br>Número de casos assintomáticos<br>Número de casos sintomáticos<br>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<br>Duração da hospitalização                                                                                                  | Sanofi               |



| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| Estudo      | Status               | Data Prevista Início/Término | Desenho | Participantes (n)                                                                                     | Intervenção              | Comparadores                    | Principais desfechos de interesse                                                                                            | Financiamento                                               |
|-------------|----------------------|------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
|             |                      |                              |         | (500)                                                                                                 |                          |                                 | Necessidade de ventilação mecânica<br>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<br>Absentismo<br>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<br>Duração da hospitalização<br>Necessidade de ventilação mecânica<br>Necessidade de UTI<br>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<br>Nenhum tratamento | Mortalidade por todas as causas<br>Necessidade de UTI                                                                        | Oslo University Hospital                                    |

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

| 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)                       | Hidroxicloroquina | Placebo                                         | Número de participantes com COVID-19<br>Gravidade dos casos<br>Hospitalização<br>Mortalidade<br>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)      | Hidroxicloroquina | Lopinavir/ritonavir<br>Baricitinib<br>Sarilumab | Estado clínico<br>Mortalidade<br>Duração da doença                                                                             | Nova Scotia Health Authority                                   |
| ChiCTR2000030718 | Recrutando           | Não relatado                 | ECR     | Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (80)                | Hidroxicloroquina | Nenhum tratamento                               | Mortalidade<br>Gravidade de quadro respiratório<br>Tempo para remissão<br>Detecção/Carga viral<br>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<br>Duração da hospitalização<br>Duração de internação na UTI<br>Duração de ventilação mecânica | Hubei Clinical Research Center for Emergency and Resuscitation |

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| 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<br>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) | Hidroxicloroquina | Cloroquina            | Tempo para "cura"<br>Mortalidade por todas as causas                                      | PekingUniversityThird Hospital               |
| ChiCTR2000029868                    | Recrutando | Não relatado                 | ECR                            | Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (200) | Hidroxicloroquina | Nenhum tratamento     | Deteção/Carga viral                                                                       | SPH SHANGHAI ZHONGXI PHARMACEUTICAL CO., LTD |
| ChiCTR2000029741                    | Recrutando | Não relatado                 | ECR                            | Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (112) | Hidroxicloroquina | Lopinavir / Ritonavir | Duração da hospitalização<br>Proporção de casos graves<br>Mortalidade por todas as causas | Sun Yat-SenUniversity                        |
| ChiCTR2000029740                    | Recrutando | Não relatado                 | ECR                            | Participantes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (78)  | Hidroxicloroquina | Nenhum tratamento     | Deteção/Carga viral                                                                       | The First Hospital of Peking University      |

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

| 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                                                                   | Detecção/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<br>Duração de internação na UTI<br>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<br>Mortalidade por todas as causas<br>Duração da hospitalização<br>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 | Detecção/Carga viral<br>Mortalidade<br>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<br>Mortalidade por todas as causas<br>Duração da hospitalização<br>Necessidade de intubação               | Hospital do Coração                                   |

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| 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<br>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)            | Hidroxiclороquina + 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)             | Hidroxiclороquina + Azitromicina | Placebo                | Estado clínico<br>Mortalidade<br>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<br>Duração da hospitalização<br>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 | <p>(((((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))</p> <p>Data de busca: 18/03/2020</p>                                                                                                                                                                                                         |
| Embase             | <p>Embase (18/03/2020)</p> <p>('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</p> <p>AND</p> <p>('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</p> <p>Data de busca: 18/03/2020</p> |

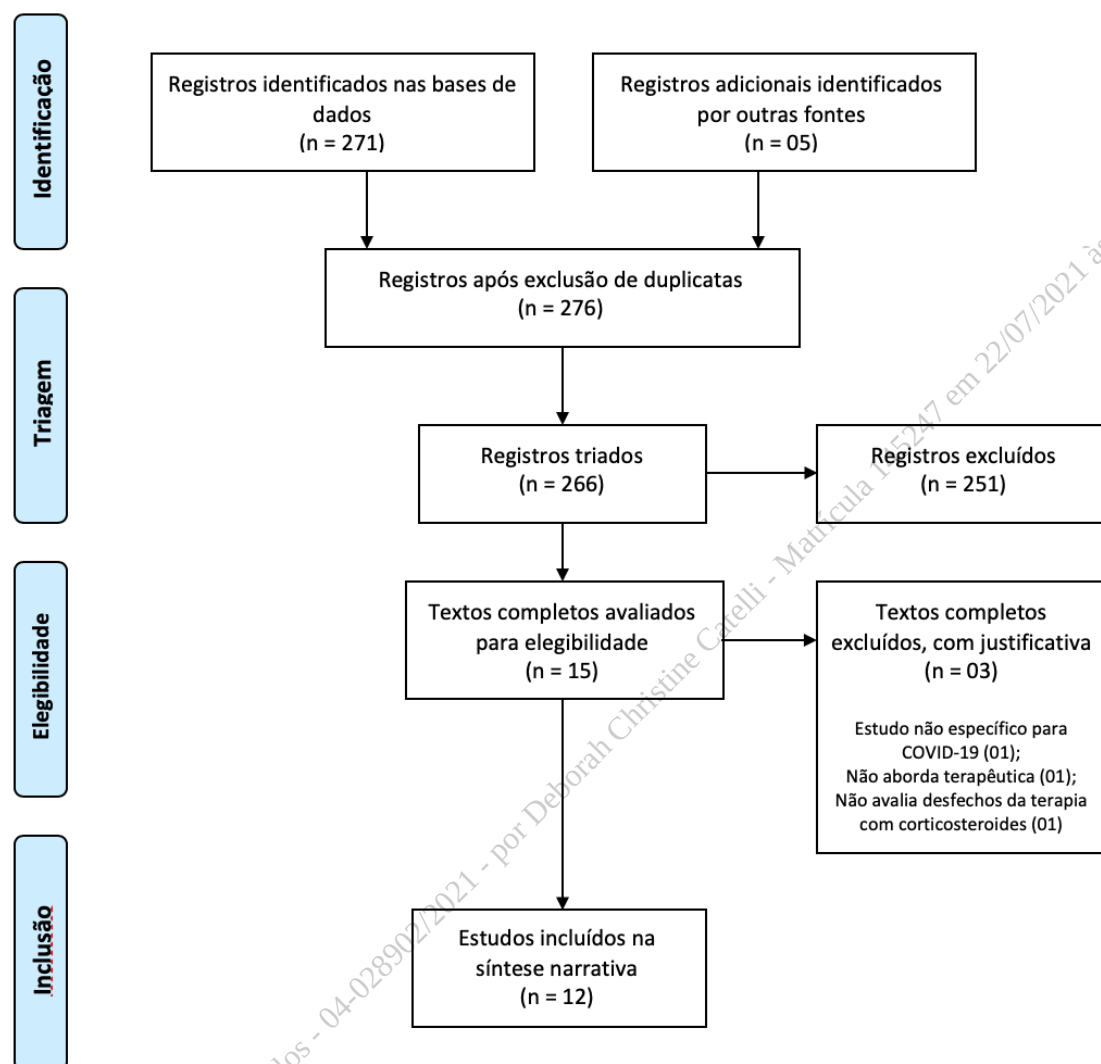
## | DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

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**.

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145247 em 22/07/2021 às 17:20:34



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.  |

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

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**).

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

**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.<br>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.<br><br>Glicocorticoides não eram rotineiramente prescritos.<br>Em caso de pneumonia adquirida na comunidade grave, os pacientes recebiam terapia combinada, incluindo a prescrição de metilprednisolona (40 a 120 mg/ dia).<br><br>9 pacientes (22%) utilizaram corticosteroides. Dentre eles:<br>- Mais pacientes (6) foram internados em UTI (p=0,013)<br><br>Comparados aos que não utilizaram corticosteroides:<br>- Apresentavam valores de D-dímero e TGO mais altos (p=0,0016 e p=0,015, respectivamente)<br>- 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) |

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

|                        |                |                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                       |
|------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 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 | <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 O<sub>2</sub>. No segundo dia de internação, exames laboratoriais mostraram piora da função respiratória, tendo sido ofertado O<sub>2</sub>; 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-<math>\alpha</math>.</p> <p>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</p> | Alto (relato de caso) |
|------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|

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

|                           |                           |                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
|                           |                           |                                                                                                               | <p>reduzida (50%) e iniciou-se ácido glicirrízico. No nono houve negatificação do exame para SARS-CoV-2. Após melhora clínica progressiva, o paciente recebeu alta no 13º dia de internação.</p> <p>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.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                |
| Russel et al., 2020 (120) | Comentário (Recomendação) | Comentário sobre o uso de corticosteroides em manifestações respiratórias de COVID-19 e recomendações da OMS. | <p>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.</p> <p>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-</p> | Alto (Opinião) |

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

|                          |                                    |                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                |
|--------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
|                          |                                    |                                                                                                                                                                                                                                         | 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.<br><br>Quanto ao uso de corticosteroides, os autores sugerem seguir princípios básicos:<br>- Ponderar, cuidadosamente, os benefícios e danos antes de prescrever-los;<br>- Usar corticosteroides com prudência em pacientes com pneumonia grave por SARS-CoV-2;<br>- Em pacientes com hipoxemia por causas subjacentes ou que fazem uso crônico de corticosteroides, o uso adicional deve ser feito com cautela;<br>- 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 confirmado 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)          |

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

|                      |                      |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                      |
|----------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      |                      |                                                                                      | <p>corticosteroides pela inibição da tempestade inflamatória e promovendo maior tempo para controle de infecção. Após a introdução dos corticosteroides, o pacientes apresentaram:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento significativo de SpO2 nos dias 3 e 9 (p=0,030 e p=0,012, respectivamente);</li> <li>- Aumento nos valores da razão de PaO2 e FiO2 no dia 9 (p=0,034)</li> <li>- Redução dos valores de PCR nos dias 4 e 10 (p=0,003 e p=0,035, respectivamente)</li> <li>- Redução nos valores de fibrinogênio no dia 4 (p=0,014)</li> <li>- Redução nos valores de D-dímero nos dias 4, 7 e 10 (p=0,019, p=0,027 e p=0,047, respectivamente).</li> </ul> <p>Os autores sugerem que:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Os corticosteroides devem ser usados em casos de SDRA moderado a grave, sepse ou choque séptico;</li> <li>- Os corticosteroides devem ser utilizados em doses baixas e por curto período de tempo;</li> <li>- Deve ser feito monitoramento de EA e acompanhamento de 3 a 6 meses após a terapia para identificação de EA tardios</li> </ul> |                                                                                                      |
| Wu et al., 2020 (44) | Coorte retrospectiva | 201 pacientes com pneumonia por COVID-19 hospitalizados em hospital de Wuhan, China. | <p>Dentre os pacientes internados no hospital, 62 utilizaram corticoides. Destes, 19,3% não apresentavam SDRA.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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&lt;0,001).</li> <li>- Maior proporção de pacientes que foram tratados com metilprednisolona apresentavam escore de Índice de Pneumonia (grau I: 16,4%, grau II: 57,4%,</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Moderado (representatividade da amostra e controle por confundidores - apenas análises univariadas e |



| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

|                 |              |                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                |
|-----------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
|                 |              |                                                                                                                                    | <p>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.</p> <p>- 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).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 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. | <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Ademais, a OMS está priorizando estudos clínicos de eficácia e segurança dos corticosteroides.</p> | Alto (painel de especialistas) |

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

|                          |                |                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                 |
|--------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Guan et al., 2020 (53)   | Série de casos | 1099/7736 (14,2%) pacientes hospitalizados em 552 locais na China, em janeiro de 2020 | <p>O desfecho primário foi avaliar a proporção de pacientes que necessitaram de internação em UTI, ventilação mecânica invasiva ou que evoluíram a óbito.</p> <p>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).</p> <p>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.</p>  | 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: CRRT, 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

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

|                          |                      |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                         |
|--------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Shang et al., 2020 (114) | Coorte retrospectiva | 416 pacientes hospitalizados por COVID-19 em 14 centros da Província de Hubei, China | <p>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.</p> <p>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).</p> <p>Nos grupos de SCo, SCr e O, 34%, 55% e 84%, respectivamente, utilizaram corticosteroides.</p> <p>Comparando por grupo e por status de uso de corticosteroides:</p> <p>Sobreviventes comuns (corticosteroides vs. não corticosteroides):<br/>Dias de hospitalização [(mediana (IIQ))]: 12,0 (9,0 a 16,0) vs. 10,0 (8,0 a 13,0), respectivamente, <math>p &lt; 0,05</math>.</p> <p>Sobreviventes críticos (corticosteroides vs. não corticosteroides):<br/>Dias de hospitalização [(mediana (IIQ))]: 14,0 (10,0 a 18,0) vs. 11,0 (9,0 a 13,0), respectivamente, <math>p &lt; 0,05</math>.</p> <p>Óbitos (corticosteroides vs. não corticosteroides):<br/>Dias de hospitalização [(média(IIQ))]: 11,0 (7,0 a 13,0) vs. 11,5 (8,0 a 16,0), respectivamente, <math>p &gt; 0,05</math>.</p> <p>Comparando entre os grupos:</p> <p>Uso de corticosteroides<br/>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); <math>p &lt; 0,05</math> para SCo vs. O e SCr vs. O.</p> | Moderado (NOS Scale) – representatividade e comparabilidade da amostra. |
|--------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

|  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |
|--|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  |  |  | <p>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&lt;0,05 para SCo vs. SCr.</p> <p>Dias de corticosteroides</p> <p>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&lt;0,05 para SCo v. O e SCr vs. O.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p> |  |
|--|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

C Reativa; SARS-CoV, *SevereAcuteRespiratorySyndromeCoronavirus*; 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.

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

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

| Avaliação da qualidade         |                        |                      |                |                    |            |                      | Impacto                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Qualidade global    | Importância |
|--------------------------------|------------------------|----------------------|----------------|--------------------|------------|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------------|
| Nº dos estudos                 | Delineamento do estudo | Risco de viés        | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                     |             |
| Melhora de quadro respiratório |                        |                      |                |                    |            |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                     |             |
| 2                              | estudo observacional   | grave <sup>a,b</sup> | 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)<br><br>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 | ⊕○○○<br>MUITO BAIXA | CRÍTICO     |

Alteração em exames laboratoriais

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

|   |                      |                      |           |           |           |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                        |         |
|---|----------------------|----------------------|-----------|-----------|-----------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------|
| 2 | estudo observacional | grave <sup>a,b</sup> | não grave | não grave | não grave | nenhum | <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p> | ⊕○○○<br>MUITO<br>BAIXA | CRÍTICO |
|---|----------------------|----------------------|-----------|-----------|-----------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------|

Mortalidade

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| 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 <sup>a,b</sup> | 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. | ⊕○○○<br>MUITO BAIXA | CRÍTICO     |

Admissão em UTI

|   |                      |                          |           |           |           |        |                                                                                                                                         |                     |         |
|---|----------------------|--------------------------|-----------|-----------|-----------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|
| 1 | estudo observacional | muito grave <sup>a</sup> | 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. | ⊕○○○<br>MUITO BAIXA | CRÍTICO |
|---|----------------------|--------------------------|-----------|-----------|-----------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------|

Tempo de Internação Hospitalar



| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| 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 <sup>b</sup> | não grave      | não grave          | não grave  | nenhum               | Em coorte de 416 pacientes com COVID-19, observou-se que:<br>Sobreviventes comuns (corticosteroides vs. não corticosteroides):<br>Dias de hospitalização [(mediana (IIQ))]: 12,0 (9,0 a 16,0) vs. 10,0 (8,0 a 13,0), respectivamente, p<0,05.<br>Sobreviventes críticos (corticosteroides vs. não corticosteroides):<br>Dias de hospitalização [(mediana (IIQ))]: 14,0 (10,0 a 18,0) vs. 11,0 (9,0 a 13,0), respectivamente, p<0,05.<br>Óbitos (corticosteroides vs. não corticosteroides):<br>Dias de hospitalização [(média(IIQ))]: 11,0 (7,0 a 13,0) vs. 11,5 (8,0 a 16,0), respectivamente, p>0,05. | ⊕○○○<br>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 2020, 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<br>AND<br>(('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      |

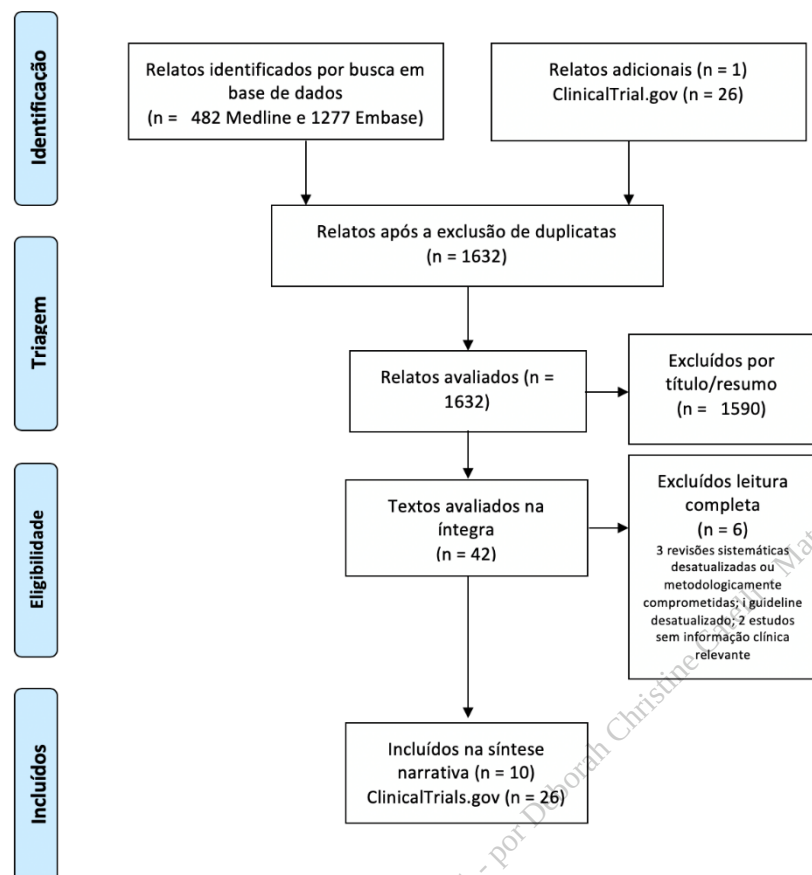
## | DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|                    | 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**.

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

**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.                                                                             |

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

| 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).

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

**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. | <p>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.</p> <p><b>Tempo até a melhora clínica</b><br/>HR = 1,31; 95% IC 0,95; 1,85; p = 0,09;</p> <p><b>Tempo até a deterioração</b><br/>HR = 1,01; 95% IC 0,76; 1,34.</p> <p><b>Mortalidade</b><br/>LR vs. padrão: 19,2% vs. 25,0%; diferença, -5,8%; (95% IC -17,3; 5,7).</p> <p><b>Estadia em UTI (mediana, dias)</b><br/>LR vs. padrão: 6 vs. 11; diferença, -5 dias; (95% CI, -9; 0);</p> <p><b>Tempo desde a randomização à alta (mediana, dias)</b></p> | 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 |

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

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



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

| Autor/ano         | Desenho              | População/objetivo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Intervenção                                                                  | Comparador                          | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Risco de viés                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                              |                                     | dano renal agudo: 2 (2,1) vs. 5 (5,1);<br>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.<br>Estudo conduzido no The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University.<br>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.<br><br><b>Carga viral zerada em sete dias, n (%)</b><br>UMI + LR vs. LR: 12 (75) vs. 6 (35); p<0,05<br><br><b>Carga viral zerada em 14 dias, n (%)</b><br>UMI + LR vs. LR: 15 (94) vs. 9 (53); p<0,05<br><br><b>Melhora da pneumonia por TC de tórax, N(%);</b><br>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). |

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| 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) |

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| 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.<br><br>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) |

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

| 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.<br><br>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.<br><br><b>Eventos adversos que apareceram após o uso de remdesivir:</b><br>Caso 1: náusea, gastroparese; níveis | Alto (Série de casos) |

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| 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. | <p>Caso 1: Remdesivir; vancomicina e cefepima para pneumonia adquirida no hospital; cápsulas de benzonatato; paracetamol; ibuprofeno; dextrometorfano; guaifenesina, ondansetrona e lorazepam.</p> <p>Caso 2: Remdesivir; ceftriaxona e azitromicina para pneumonia adquirida na comunidade; metilprednisolona 40 mg iv; prednisona 40 mg oral, por exacerbação de DPOC; furosemda;</p> |            | <p>elevados de aminotransferases;</p> <p>Caso 2: Náusea leve e desconforto abdominal no início da infusão, níveis elevados de aminotransferases;</p> <p>Caso 3: diarreia, hematêmese e níveis elevados de aminotransferases</p> |               |

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

| Autor/ano        | Desenho        | População/objetivo                                                                                                                                                                                                                                         | Intervenção                                                                                                                                                                                                        | Comparador | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Risco de viés         |
|------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
|                  |                |                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>e nistatina para candidíase oral.</p> <p>Caso 3: remdesivir; metronidazol para giardíase e costridioidesdifficili; Oseltamivir (empírico para COVID-19); furosemida (piora de hipóxia)</p>                      |            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                       |
| 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 | <p>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).</p> <p>Esse paciente também recebeu ceftriaxona dos dias 3-11;</p> | 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) |

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

| 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: Avalias 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).<br><br>5 pacientes apresentaram sintomas gástricos e 7 apresentaram hipocalemia. | Alto (série de casos) |



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

| 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) |

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

| 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.<br><br>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).<br><br>12/36 (33%) dos pacientes que receberam arbidol tiveram alta versus 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 |

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

| 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.<br><br>4/5 pacientes que receberam LR apresentaram náusea, vômito e/ou | Alto (Série de casos)                                                               |

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| 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.<br><br>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

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

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 ShanghaiPublic 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



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

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 a 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

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

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.

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

**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)                                       |               |             |
| 1                                                                                   | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup> | nenhum               | 45/94 (47.9%)                            | 59/99 (59.6%)   | <b>HR 1.31</b><br>(0.95 para 1.85) | <b>99 mais por 1.000</b><br>(de 23 menos para 214 mais) | ⊕⊕○○<br>BAIXA | IMPORTANTE  |
| <b>Tempo até a melhora Clínica (mediana de 16 dias para ambos os braços)</b>        |                               |                    |                |                    |                    |                      |                                          |                 |                                    |                                                         |               |             |
| 1                                                                                   | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup> | nenhum               | 56/99 (56.6%)                            | 50/100 (50.0%)  | <b>HR 1.01</b><br>(0.76 para 1.34) | <b>3 mais por 1.000</b><br>(de 90 menos para 105 mais)  | ⊕⊕○○<br>BAIXA | IMPORTANTE  |
| <b>Tempo até a deterioração (mediana de 12 dias, conforme material suplementar)</b> |                               |                    |                |                    |                    |                      |                                          |                 |                                    |                                                         |               |             |
| 1                                                                                   | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup> | nenhum               | 56/99 (56.6%)                            | 50/100 (50.0%)  | <b>HR 1.01</b><br>(0.76 para 1.34) | <b>3 mais por 1.000</b><br>(de 90 menos para 105 mais)  | ⊕⊕○○<br>BAIXA | IMPORTANTE  |

**Mortalidade em 28 dias**

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| 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/<br>ritonavir<br>400 mg/<br>100 mg<br>2x/dia | cuidados<br>padrão | Relativo<br>(95% CI)               | Absoluto<br>(95% CI)                                     |               |             |
| 1                      | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup> | nenhum               | 19/99<br>(19.2%)                                       | 25/100<br>(25.0%)  | <b>RR 0.77</b><br>(0.45 para 1.30) | <b>57 menos por 1.000</b><br>(de 138 menos para 75 mais) | ⊕⊕○○<br>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

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

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 <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>b</sup> | nenhum               | Estadia em UTI (mediana, dias)<br>LR vs. padrão: 6 vs. 11; diferença, -5 dias; (95% CI, -9; 0); | ⊕⊕○○<br>BAIXA    | IMPORTANTE  |
| Tempo desde a randomização à alta (mediana, dias) |                               |                    |                |                    |                    |                      |                                                                                                 |                  |             |
| 1                                                 | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>c</sup> | nenhum               | LR vs. padrão: 12 vs. 14; diferença, 1 dia; (95% CI, 0; 3.);                                    | ⊕⊕○○<br>BAIXA    | IMPORTANTE  |
| % de melhora clínica aos 14 dias, mediana         |                               |                    |                |                    |                    |                      |                                                                                                 |                  |             |
| 1                                                 | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>d</sup> | nenhum               | LR vs. padrão: 45.5% vs. 30.0%; diferença, 15.5%; (95% CI, 2.2, 28,8).                          | ⊕⊕○○<br>BAIXA    | IMPORTANTE  |
| Carga viral aos 14 dias (log10 cópias/mL (DP))    |                               |                    |                |                    |                    |                      |                                                                                                 |                  |             |
| 1                                                 | ensaios clínicos randomizados | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | não grave          | nenhum               | LR vs. padrão: 4.4±2.0 vs. 3.7±2.1<br>DM: 0.70 [0.13, 1.27] Favorece padrão                     | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA | IMPORTANTE  |

Eventos Adversos

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| 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 <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>e</sup> | nenhum               | Evento adverso grau III ou IV, LR vs. padrão, N (%)<br>Qualquer: 20 (21,1) vs. 11 (11,1);<br>Linfopenia: 12 (12,6) vs. 5 (5,1);<br>Evento grave: 17 (17,9) vs. 31 (31,3);<br>falha respiratória ou SARA: 12 (12,6) vs. 27 (27,3);<br>dano renal agudo: 2 (2,1) vs. 5 (5,1);<br>Infecção secundária: 1(1,1) vs. 6 (6,1) | ⊕⊕○○<br>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, clínica 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%.



| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

**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**).

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145247 em 22/07/2021 às 17:20:34

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

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 <sup>a</sup> | grave <sup>b</sup> | não grave          | não grave  | nenhum               | Carga viral zerada em sete dias, n (%) UMI + LR vs. LR: 12 (75) vs. 6 (35); p<0,05<br>Carga viral zerada em 14 dias, n (%) UMI + LR vs. LR: 15 (94) vs. 9 (53); p<0,05 | ⊕○○○<br>MUITO BAIXA | IMPORTANTE  |
| Melhora da Pneumonia por TC de Tórax, N (%) |                        |                          |                    |                    |            |                      |                                                                                                                                                                        |                     |             |
| 1                                           | estudo observacional   | muito grave <sup>a</sup> | grave <sup>b</sup> | não grave          | não grave  | nenhum               | Melhora da pneumonia por TC de tórax, N(%); UMI + LR vs. LR: 11 (69) vs. 5 (29);                                                                                       | ⊕○○○<br>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 ser 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), favipravir, 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 elas para abril/maio. O prazo máximo para resultados primários ainda em 2020 é outubro. OS demais registros apresentaram os resultados primários nos anos subsequentes.

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

Quadro 25: Resultados de busca no [clinicaltrials.gov](https://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<br>Local de estudo: Espanha<br>Tipo de estudo: <i>Cluster randomized clinical trial</i> de fase III, paralelo, aberto<br>Status: Ainda não recrutando<br>Participantes: Pacientes adultos que preencham os critérios diagnósticos de COVID-19 (n=3.040)<br>Intervenção: Terapia antiviral e profilaxia (darunavir, cobicistate + hidroxicloroquina)/ contatos: profilaxia com hidroxicloroquina +<br>Medidas padrão de saúde pública<br>Comparador(es): Medidas padrão de saúde pública<br>Desfecho primário: Incidência de casos secundários de COVID-19 em indivíduos que receberam quimioprofilaxia | Registro inicial: 11/03/2020<br>Início do estudo: 15/03/2020<br>Avaliação primária: 07/2020<br>Finalização: 07/2020 | Não                     | 0/0                                     | 0/0    |

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

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

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

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

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

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



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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Timeline                                                                                                                               | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados/Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|--------|
| NCT04292730 | Tratamento         | <p>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</p> <p>Local de estudo: EUA, República da Coreia, Singapura, Hong Kong</p> <p>Tipo de Estudo: ECR fase III, paralelo, aberto</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes adultos com insuficiência respiratória com diagnóstico confirmado de COVID-19 moderado (n=600)</p> <p>Intervenção: Remdesevir (5 ou 10 dias) + tratamento convencional</p> <p>Comparador(es): Tratamento convencional</p> <p>Desfecho primário: Proporção de pacientes em alta médica no dia 14</p> | <p>Registro inicial: 03/03/2020</p> <p>Início do estudo: 07/02/2020</p> <p>Avaliação primária: 05/2020</p> <p>Finalização: 05/2021</p> | Não                     | 0/0                                     | 0/0    |

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

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

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

| 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<br>Desfecho primário: taxa de eventos adversos compostos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                           |                         |                                         |        |
| NCT04303299 | Tratamento         | Título: Various Combination of Protease Inhibitors, Oseltamivir, Favipiravir, and Chloroquin for Treatment of COVID19: A Randomized Control Trial<br>Local de estudo: Tailândia<br>Tipo de estudo: ECR fase III, paralelo, aberto<br>Status: Ainda não recrutando<br>Participantes: Pacientes com diagnóstico de COVID-19 (16 - 100 anos) (n=80)<br>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<br>Comparador(es): Sem tratamento ativo - quarentena (COVID-19 leve)<br>Desfecho primário: Tempo para erradicação de SARS-CoV-2 | Registro inicial: 11/03/2020<br>Início do estudo: 15/03/2020<br>Avaliação primária: 31/10/2020<br>Finalização: 30/11/2020 | Não                     | 0/0                                     | 0/0    |

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

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

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

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

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

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

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

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



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

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

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Timeline                                                                                                                                     | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados/Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------|--------|
| NCT04280705 | Tratamento         | <p>Título: <i>Adaptive COVID-19 Treatment Trial</i></p> <p>Local de estudo: EUA</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, duplo cego</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>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)</p> <p>Intervenção: Remdesivir</p> <p>Comparador(es): Placebo</p> <p>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.</p> | <p>Registro inicial: 21/02/2020</p> <p>Início do estudo: 21/02/2020</p> <p>Avaliação primária: 01/04/2023</p> <p>Finalização: 01/04/2023</p> | Não                     | 2/0                                     | 0/0    |

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

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

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

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

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| 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)<br>Local de Estudo: China<br>Tipo de estudo: Coorte prospectiva<br>Status: Recrutando<br>Participantes: Pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (n=2.000)<br>Intervenção: Tratamento sistêmico (O2, antivirais, corticosteroides, globulina e antibióticos)<br>Desfecho: Número de pacientes que se recuperam da pneumonia por COVID-19 | Registro inicial:<br>25/02/2020<br>Início do estudo:<br>21/02/2020<br>Avaliação primária:<br>30/05/2020<br>Finalização:<br>30/07/2020 | Não                     | 0/0                                     | 0/0    |

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

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

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

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

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

| 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<br><br>OR<br><br>('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        |

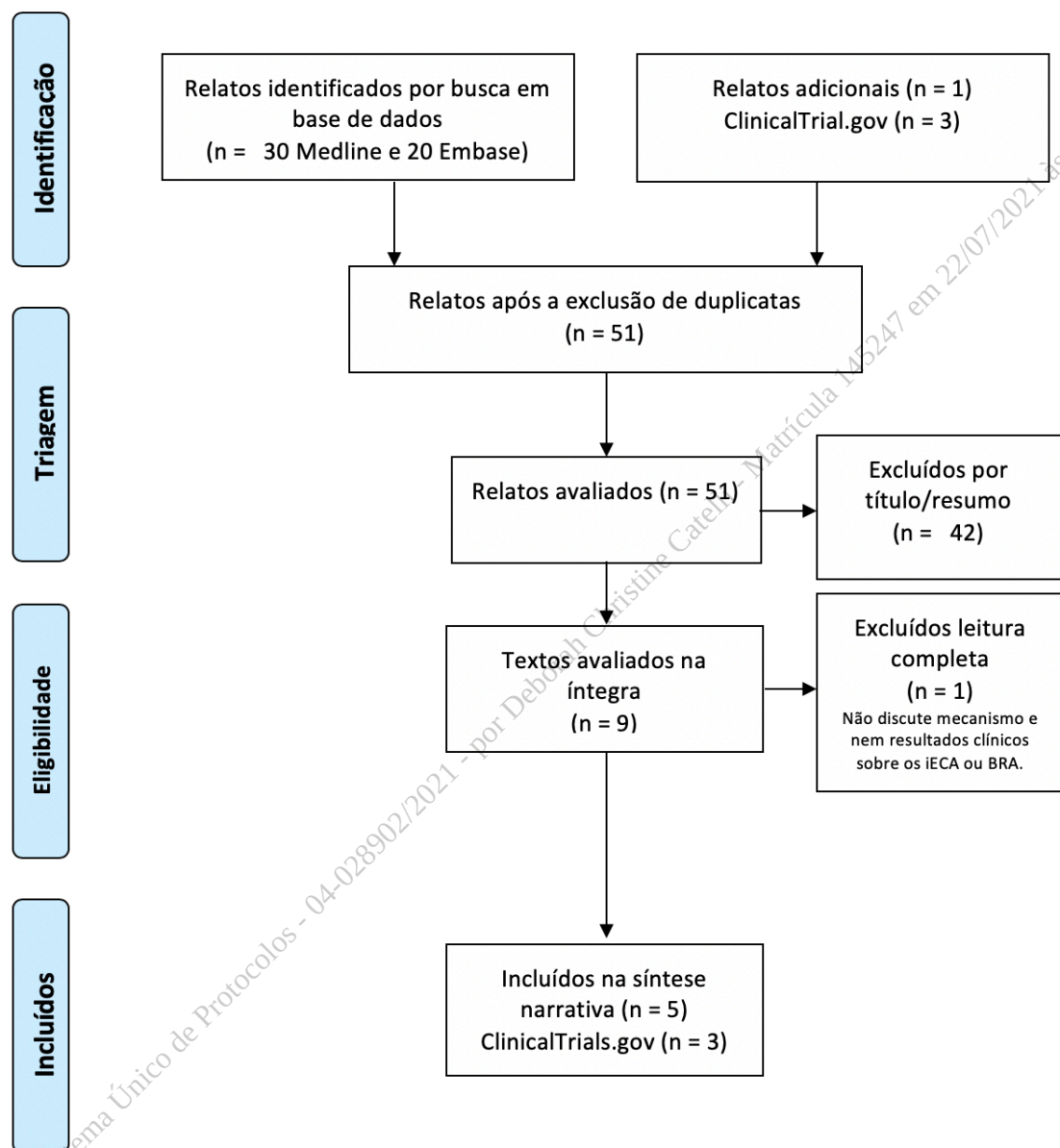
## | DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| Base de dados  | Estratégia de busca                                                                                                                                                                           | Resultado                     |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
|                | AND<br><br>(('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<br>(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

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

mecanismo do receptor ECA2, bem como o papel dos iECA 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.

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145247 em 21/07/2021 às 17:20:34

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

**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 | <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> | Alto (estudo in vitro) |



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

| 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 | <p>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.</p> <p>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</p> | Alto (carta ao editor) |

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

| 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<br>2020 | Comentário        | Não envolve teste em humanos | <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> | Auto (opinião) |

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| 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 | <p>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.</p> <p>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.</p> | Alto (Série de casos) |
| Fang et al., 2020 | Correspondência   | Não envolve teste em humanos                                                                                         | <p>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.</p> <p>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.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Alto (opinião)        |

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

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

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

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

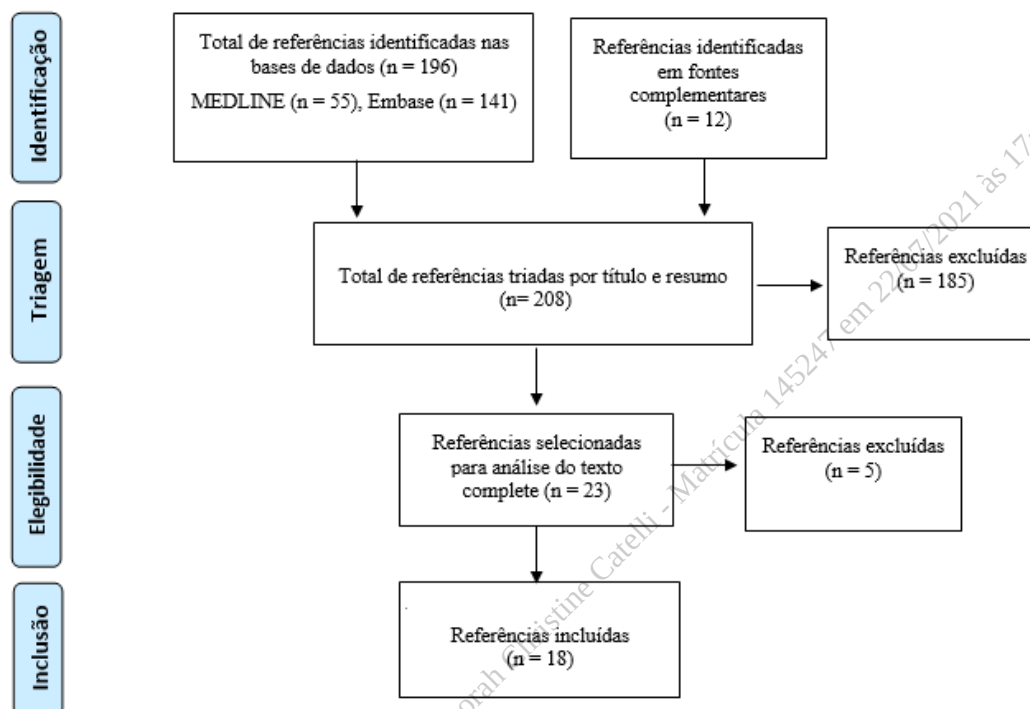
**Quadro 30: Estratégias de busca conduzidas nas bases de dados.**

| Base de dados<br>(data da busca) | Estratégia de busca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Resultado<br>(N),<br>referências |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Medline<br>(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<br>(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<br>AND<br>( '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

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

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

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

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

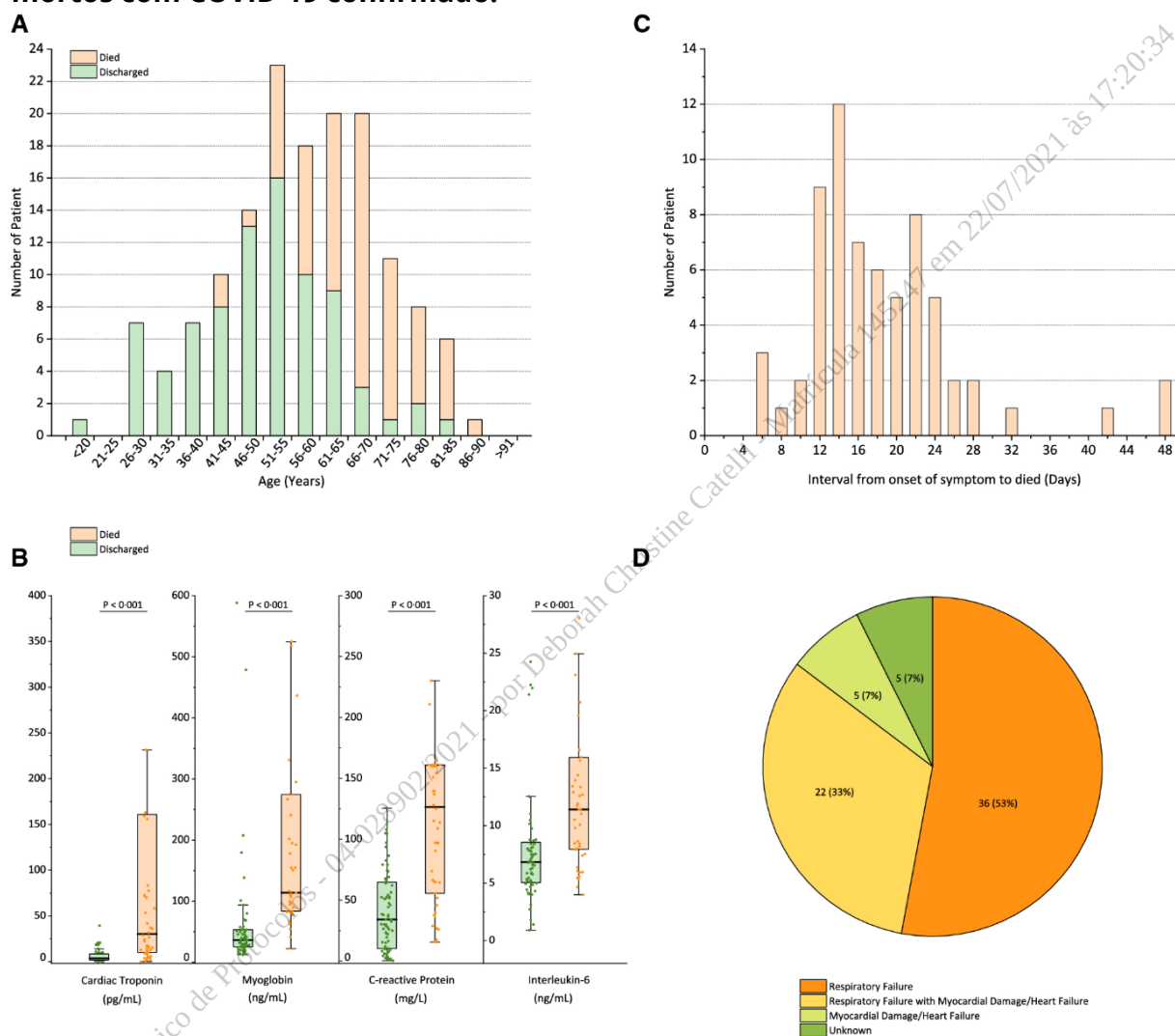
**Leung C. (2020)** realizaram uma série de casos por meio dos dados clínicos de casos fatais publicados pelo governo chinês até 2 de fevereiro de 2020. Foram analisados 46 casos fatais de pacientes que tiveram COVID-19(158).O tempo desde o início dos sintomas a admissão hospitalar, comorbidades cardiovasculares 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.

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

**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



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

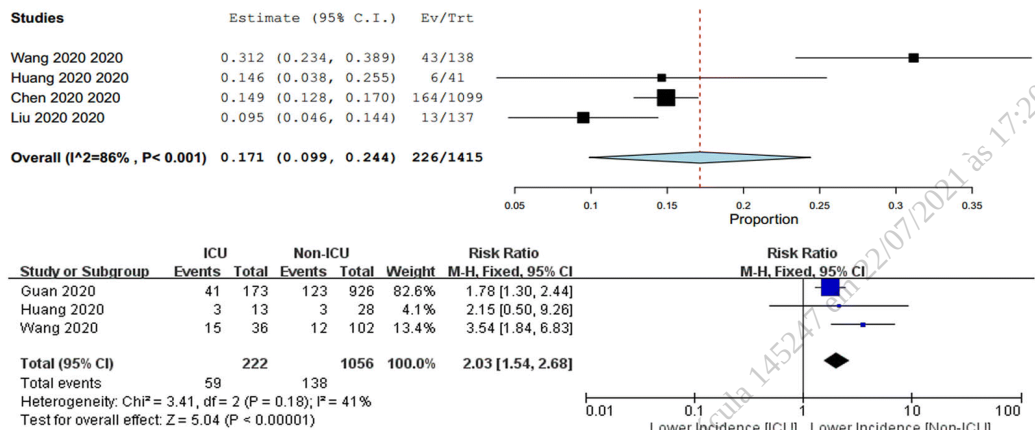
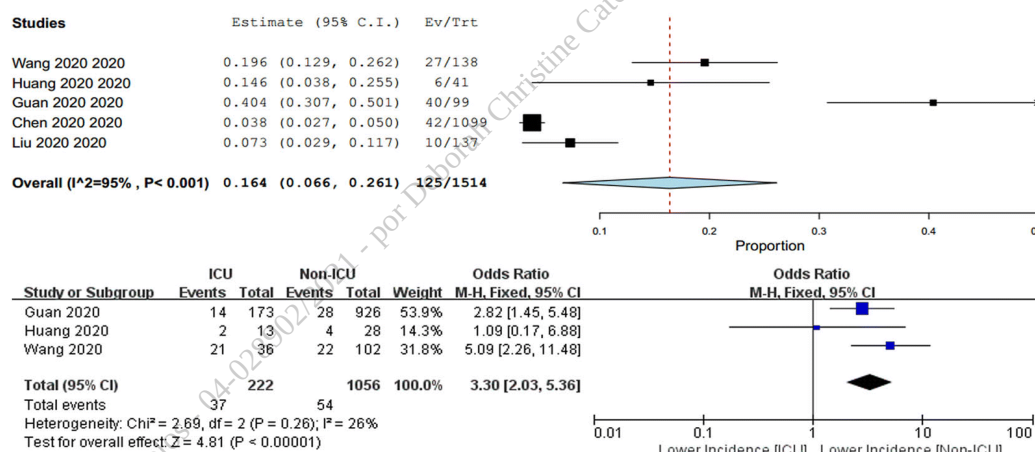
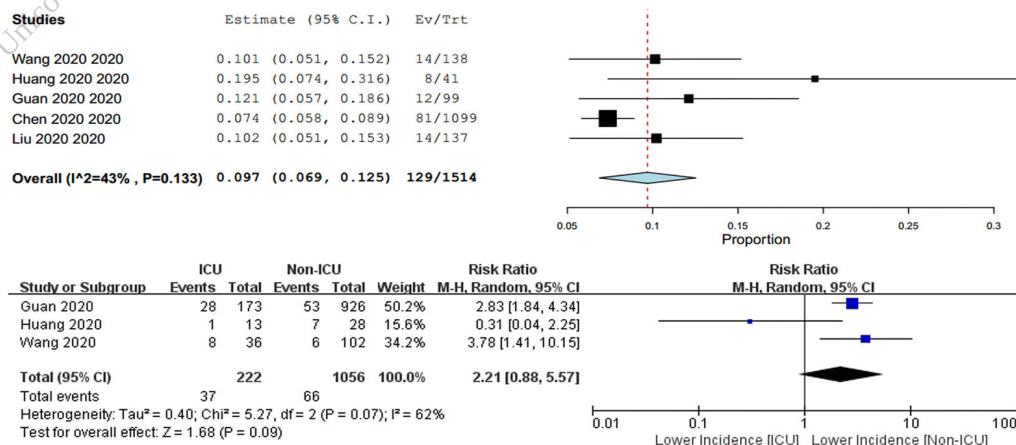
(30,0%) e diabetes mellitus (12,1%). Níveis significativamente mais altos de dímero D, proteína C reativa e procalcitonina foram associados a pacientes graves em comparação com pacientes não graves (todos  $p < 0,001$ ). A idade média foi de 64 anos em casos graves, comparada para 51,5 anos em casos 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).

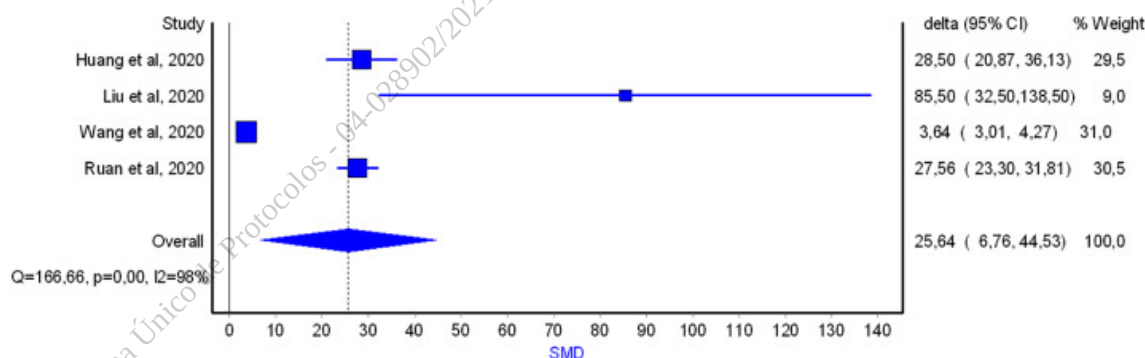


## | DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

**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.**

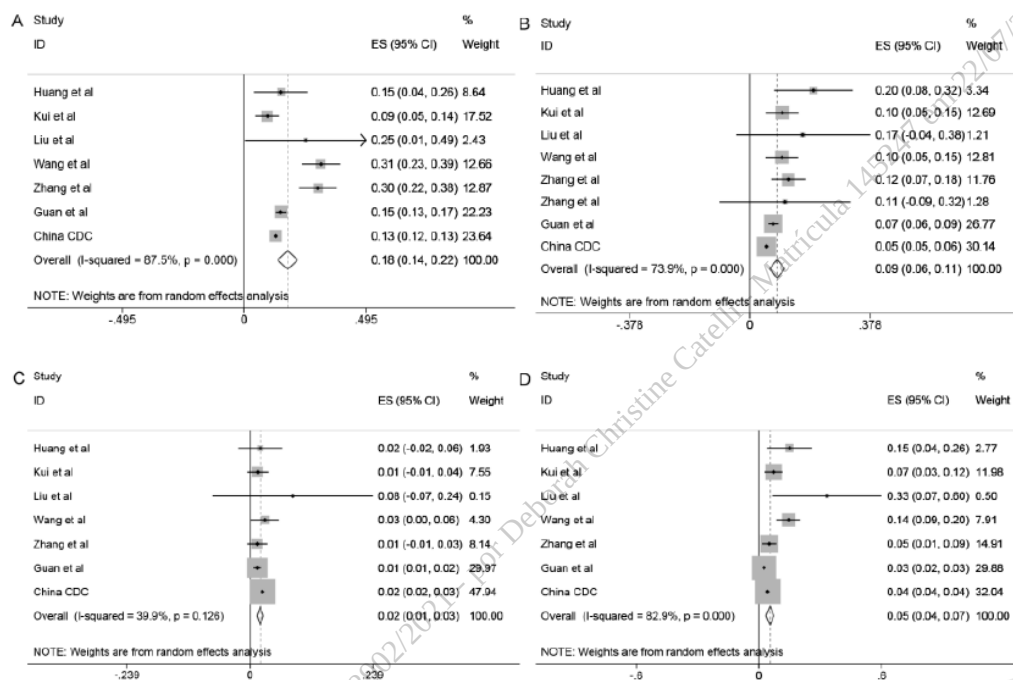


**Yang et al (2020b)** realizaram uma revisão sistemática de estudos que relataram a prevalência de comorbidades nos pacientes com COVID-19 e o risco de doenças subjacentes em pacientes graves em comparação com pacientes não graves. Foram incluídos oito estudos na meta-análise, com um total de 46.248 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

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

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.**



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

**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.**

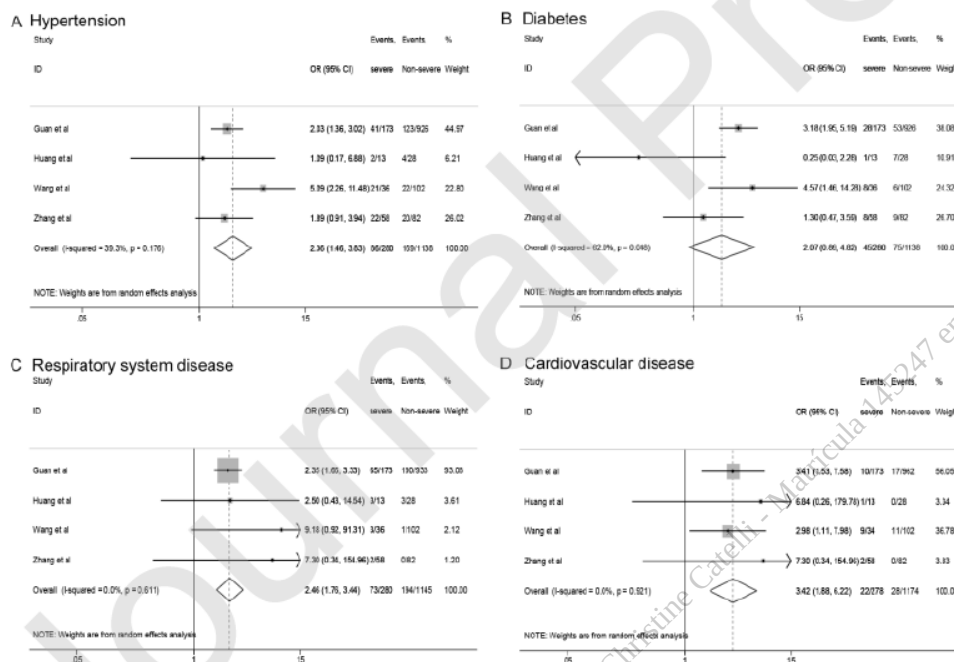


**Tabela 13: Estudos elegíveis, participantes, resultados e rigor metodológico.**

[illegible]

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| 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<br>15 (1,4%) dos pacientes apresentavam doença cerebrovascular<br>Sobre a gravidade da Doença:<br>De 926 pacientes não graves: 17 (1,8%) tinham doença coronariana<br>E de 173 pacientes graves: 10 (5,8%) tinham doença coronariana<br>Dos pacientes com doença coronariana, 6 (9.0%) apresentaram o desfecho primário.<br>Dentre os pacientes com doença cerebrovascular 4 (6.0%) apresentaram o desfecho primário.<br>Desfecho final foi composto de: admissão para uma unidade de terapia intensiva (UTI), uso de ventilação mecânica ou morte. |              |                 | Alto (série de casos)  |

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| Autor, ano          | Desenho de estudo                         | População                                                                                 | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Risco de viés         |                                           |                                  |                       |
|---------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| Huang et al., 2020  | Série de casos                            | de 41 pacientes com COVID-19 atendidos ente 16 dez de 2019 a 02 jan 2020 em Wuhan, China. | <p>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.</p> <p>Todos os pacientes apresentaram pneumonia ao final do estudo.</p> <p>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%]);</p> <p>Complicações mais frequentes em pacientes de UTI vs. os que não adentraram UTI:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>-Síndrome respiratória aguda 11 (85%) vs 1 (4%), p&lt;0,001;</li><li>-Dano cardíaco agudo, 4 (31%) vs 1 (4%), p=0,017;</li><li>-Dano renal agudo 3 (23%) vs 0, p=0,027;</li><li>-Infecção secundária 4 (31%) vs 0, p=0,0014;</li><li>-Uso de corticoides 6 (46%) vs 3 (11%), p=0,013.</li></ul> | Alto (série de casos) |                                           |                                  |                       |
| Leung C. 2020       | Série de casos                            | de 46 óbitos de pacientes com COVID-19                                                    | <p>Prevalência comorbidades pulmonares: 16,3% (n = 43, IC 95% 6,8% - 30,7%);</p> <p>Prevalência comorbidades cardiovasculares e cerebrovasculares: 23,3% (n = 43, IC 95% 11,8% - 38,6%);</p> <p>Bronquite crônica (15,6%);</p> <p>Doença coronariana (13,3%).</p> <p>Quadro 31. Regressão do tempo transformado em log desde a internação até o óbito</p> <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                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                       |                                           |                                  |                       |



| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| 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 <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 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).<br>Pacientes com doenças cardiovasculares apresentam um risco significativamente aumentado de morte quando estão infectados com SARS-CoV-2 (p < 0,001).<br>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) |

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| 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.<br>Presença de metabólicas cardiovasculares:<br>Hipertensão: 9,5%<br>Diabetes: 10,2%<br>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:<br>-Idade, mediana (IQR): 66 (57-78) vs. 51 (37-62) (p<0,001);<br>-Comorbidades gerais, N (%): 26 (72,2) vs. 38 (37,3), p<0,001);<br>-hipertensão, N (%): 21 (58,3) vs. 22 (21,6), p<0,001;<br>-Doença cardiovascular, N (%): 9 (25,0) vs. 11 (10,8), p=0,04;<br>-Diabetes, N (%): 8 (22,2) vs. 6 (5,9), p=0,009;<br>-Doença cerebrovascular: 6 (16,7) vs. 1 (1,0), p=0,001;<br>-Anorexia, N (%): 24 (66,7) vs. 31 (30,4), p<0,001;<br>-Dispneia, N (%): 23 (63,9) vs. 20 (19,6), p<0,001;<br>-faringalgia, N (%): 12 (33,3) vs. 12 (11,8), p=0,003;<br>-Tonteira, N (%): 8 (22,2) vs. 5 (4,9), p=0,007;<br>-Dor abdominal, N (%): 3 (8,3) vs. 0 (0), p=0,02.<br><br>Diferenças em complicações presentes entre aqueles que foram para UTI <i>versus</i> | Alto (série de casos) |

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

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

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| 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) | <p>91 (48%) pacientes apresentavam comorbidade: hipertensão (58 [30%]), diabetes (36 [19%]) e doença coronariana (15 [8%]).</p> <p>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).</p> <p>Fatores como idade avançada OR = 1,10 (1,03–1,17), p=0,0043; SOFA score OR = 5,65 (2,61–12,23), p&lt;0,0001; e D-dímero &gt;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).</p> | Baixo (Newcastle-Ottawa Scale)    |
| Yang et al., 2020 | Coorte retrospectiva | 52 pacientes graves, com COVID-19                                                                              | <p>32 (61,5%) vieram a óbito aos 28 dias de internação;</p> <p>Duração mediana da admissão na UTI até a morte foi de 7 (3-11) dias para os não sobreviventes.</p> <p>Comparados aos sobreviventes, os não sobreviventes eram:</p> <p>mais velhos (64,6 anos [11,2] vs 51,9 anos [12,9]),</p> <p>com maior probabilidade de desenvolver SDRA (26 [81%] pacientes vs 9 [45%] pacientes),</p> <p>com maior probabilidade de receber ventilação mecânica (30 [94%] pacientes vs. 7 [35%] pacientes), de forma invasiva ou não invasiva.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Moderado (Newcastle-Ottawa Scale) |

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| 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.<br>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:<br>Hipertensão: 17 (19%)<br>Diabetes: 5 (6%)<br>Doença cardiovascular: 3 (3%)<br><br>Derrame pleural (4%), derrame pericárdico (1%), linfadenopatia torácica (1%) e enfisema pulmonar (0%) foram achados de imagem incomuns nesses pacientes.                                                                                                                                                                                  | Moderado<br>(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%).<br><br>Presença de comorbidades em pacientes sem SDRA (n = 117) vs com SDRA (n = 84), Diferença (IC95%):<br>- Hipertensão: 16 (13,7%) vs 23 (27,4%); 13,7 (IC95%: 1,3 a 26,1), p= 0,02<br>- Diabetes: 6 (5,1%) vs 16 (19,0%); 13,9 (IC95%: 3,6 a 24,2), p= 0,002<br>- Doença cardíaca: 3 (2,6%) vs 5 (6,0%); 3,4 (IC95%: -3,4 a 10,2), p= 0,40 | Moderado<br>(Newcastle-Ottawa Scale) |

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

| 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.<br>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 <sup>2</sup> : 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    | <p><b>Pacientes com COVID-19 em UTI vs os que não foram para UTI:</b></p> <p>-Maior prevalência de hipertensão: 28,8% <i>versus</i> 14,1% (RR 2,03, IC95% 1,54; 2,68) I<sup>2</sup>=41%;</p> <p>-Maior prevalência de doença cardia-cerebrovascular: 16,7% <i>versus</i> 6,2% (OR 3,30, IC95% 2,03; 5,36) I<sup>2</sup>=26%;</p> <p>-Maior incidência de dano cardíaco: RR = 13,48 (95%IC 3,60; 50,47).</p> <p>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.</p> | Qualidade criticamente baixa (AMSTAR-2) |

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| 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 ( $91 \pm 3$ , IC 95% 86-97%); tosse ( $67 \pm 7$ , IC 95% 59-76%); fadiga ( $51 \pm 0$ , 95% CI 34-68%) e dispnéia ( $30 \pm 4$ , 95% CI 21-40%). Comorbidades mais prevalentes: hipertensão ( $17 \pm 7$ , IC 95% 14-22%), diabetes ( $8 \pm 6$ , IC 95% 6-11%), doenças cardiovasculares ( $5 \pm 4$ , IC 95% 4-7%) e doenças do aparelho respiratório ( $2 \pm 0$ , 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) |

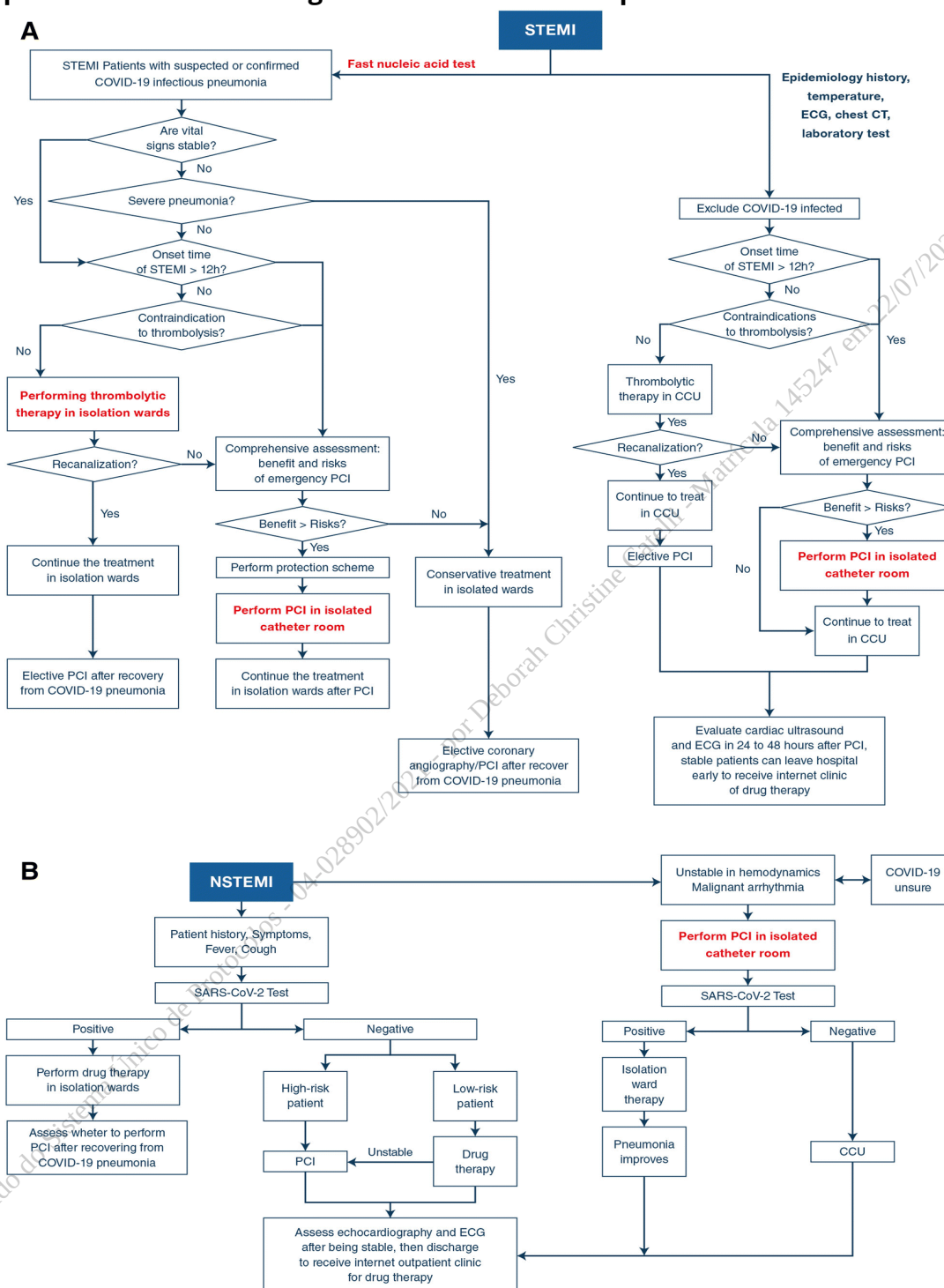


## Considerações finais

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**).

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

**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).

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

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-

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

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.

### Critérios 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       |

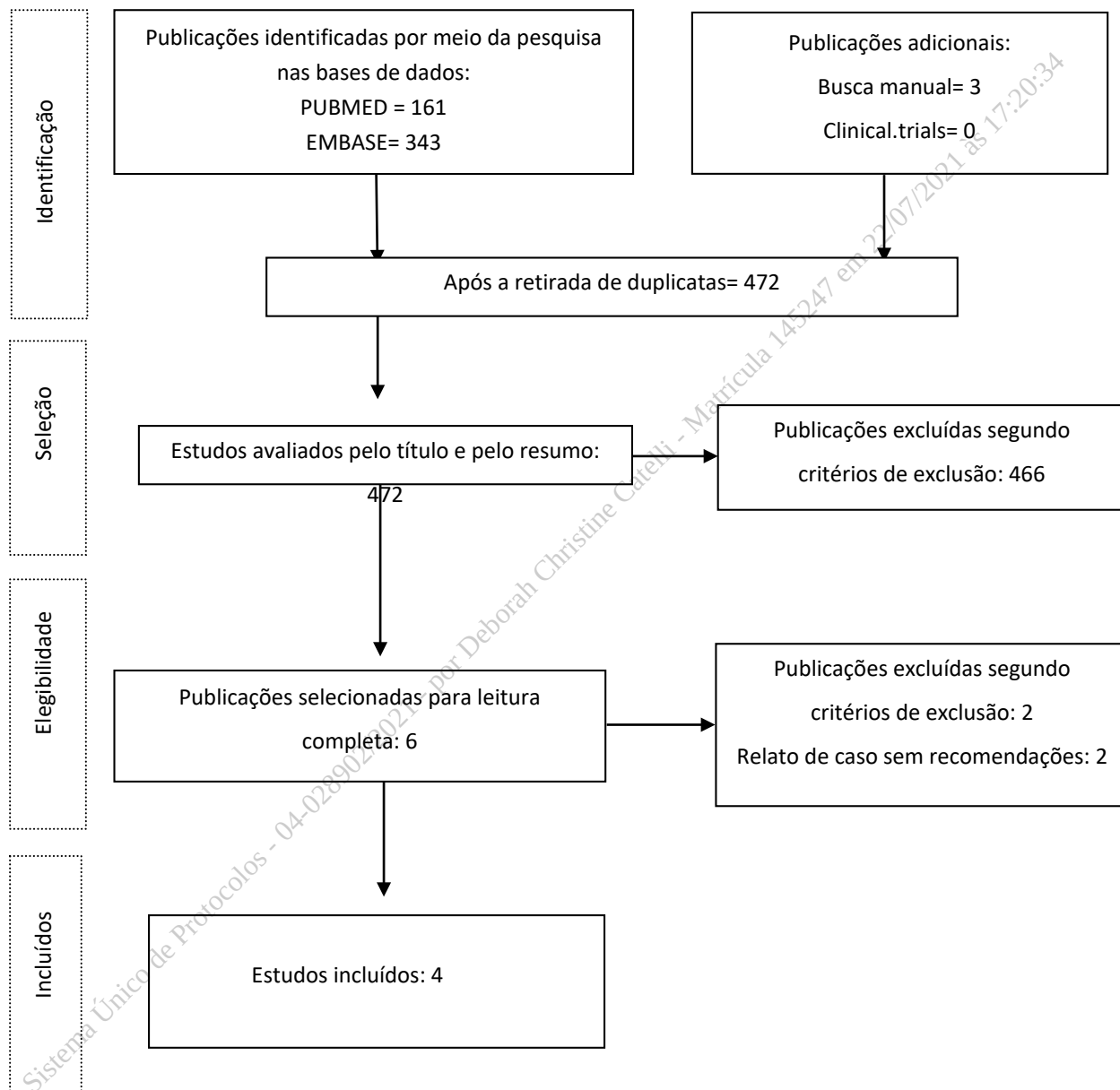
## | DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |     |
|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Embase                                      | ('neoplasm'/exp OR 'neoplasm' OR 'cancer'/exp OR 'cancer' OR 'oncology'/exp OR 'oncology' OR 'tumor'/exp OR 'tumor') AND [embase]/lim<br><br>AND<br><br>('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<br>(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**.

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

**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**

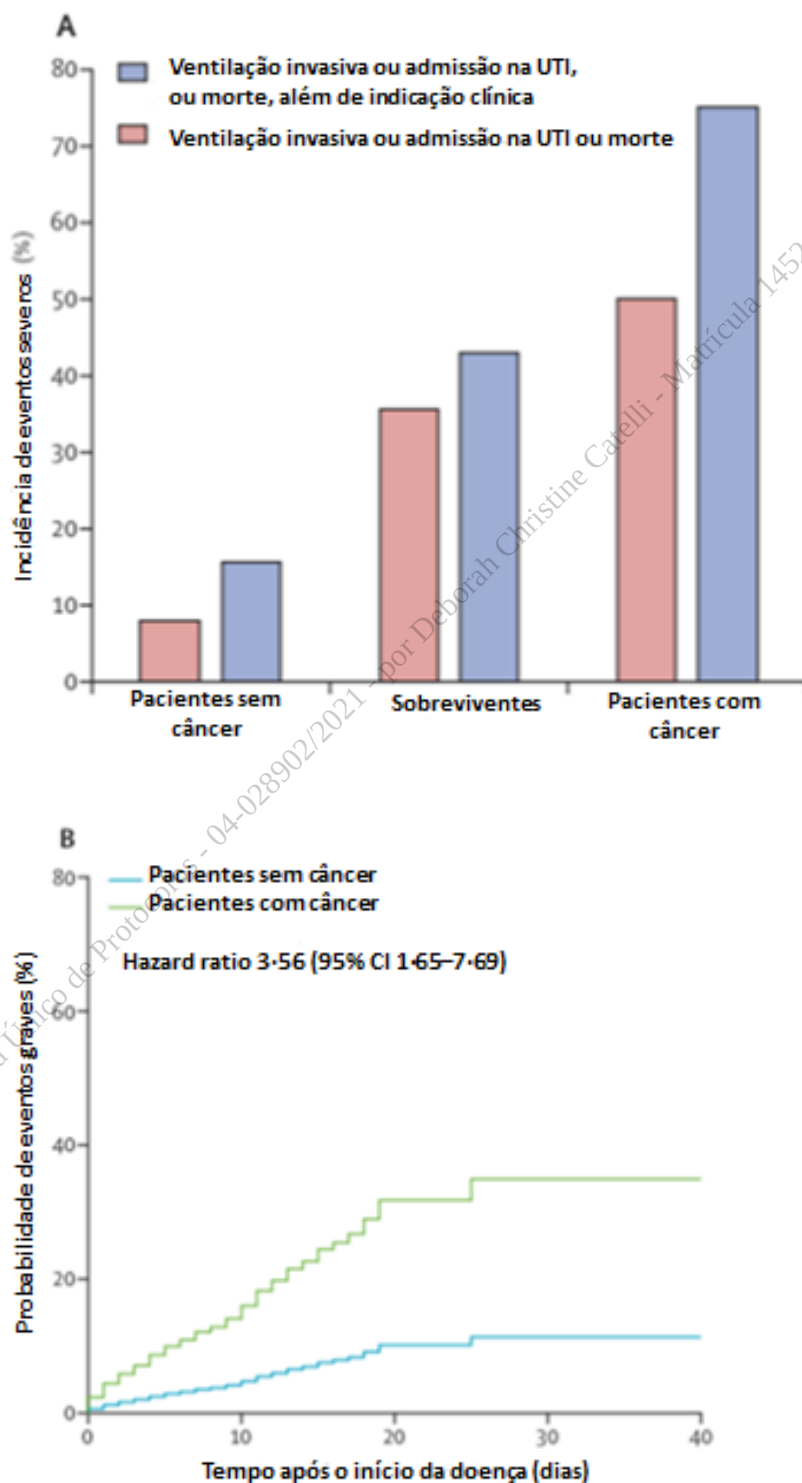
No Editorial de Ueda et al(170) , os autores transcrevem sobre a ameaça potencial do COVID-19 para pacientes imunodeprimidos devido a alguma doença ou algum tratamento em andamento. Segundo os autores, é a mesma relação risco / benefício usual para todos os pacientes, porém, de maneiras extremas. Devido 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.

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

**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.



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

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.

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145247 em 22/07/2021 às 17:20:34

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

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<br>12 (75%)= sobreviventes de câncer em acompanhamento de rotina após a ressecção primária<br>2 = tratamento desconhecido | -Pacientes com câncer podem ter uma maior risco de COVID-19 do que indivíduos sem câncer.<br>-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.<br>2. Disposições mais fortes de proteção pessoal devem ser feitas para pacientes com câncer ou sobreviventes de câncer.<br>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                                                                                                                                                        | <b>1. Quimioterapia:</b> 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) |

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| Autor/ano | Desenho de estudo | População | Status do tratamento | Resultados | Recomendação/ comentário                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Risco de viés |
|-----------|-------------------|-----------|----------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
|           |                   |           |                      |            | <p>quimioterapia ou prolongamento do intervalo entre ciclos.</p> <p><b>2. Radioterapia:</b> O efeito da radioterapia na função imunológica é relativamente menor que quimioterapia; portanto, é razoável continuar a radioterapia de acordo com o plano geral.</p> <p><b>3. Cirurgia:</b> 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.</p> <p><b>4. Acompanhamento:</b> 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</p> |               |

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

| 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         | <p>1. COVID-19 é uma infecção altamente contagiosa para todos, independentemente se o paciente tem câncer ou não;</p> <p>2. O fator de morbidade mais importante é exposição a uma fonte de infecção</p> <p>3. Diante de um surto de COVID-19, o principal risco para pacientes com câncer é a incapacidade de receber assistência médica/ serviços.</p> <p>4. Pacientes com câncer precisam de aconselhamento médico on-line e identificação/ tratamentos adequados de casos críticos.</p> <p>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</p> | Alto (opinião) |

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

| 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         | <p>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.</p> <p>2. Transferência de pacientes possivelmente infectados da clínica para o hospital requer planejamento logístico para reduzir exposição ao pessoal e ao público.</p> <p>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.</p> <p>4. Controle rigoroso de medidas de higienização.</p> <p>5. Para proteger a equipe, as sessões de treinamento para EPI, adotar a política de não visitantes nas</p> | Alto (opinião) |



| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| 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. |               |

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145278 - 22/07/2021 às 17:20:34

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

**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.

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 1524 em 21/07/2021 às 17:20:34

## 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.

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

- 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.**

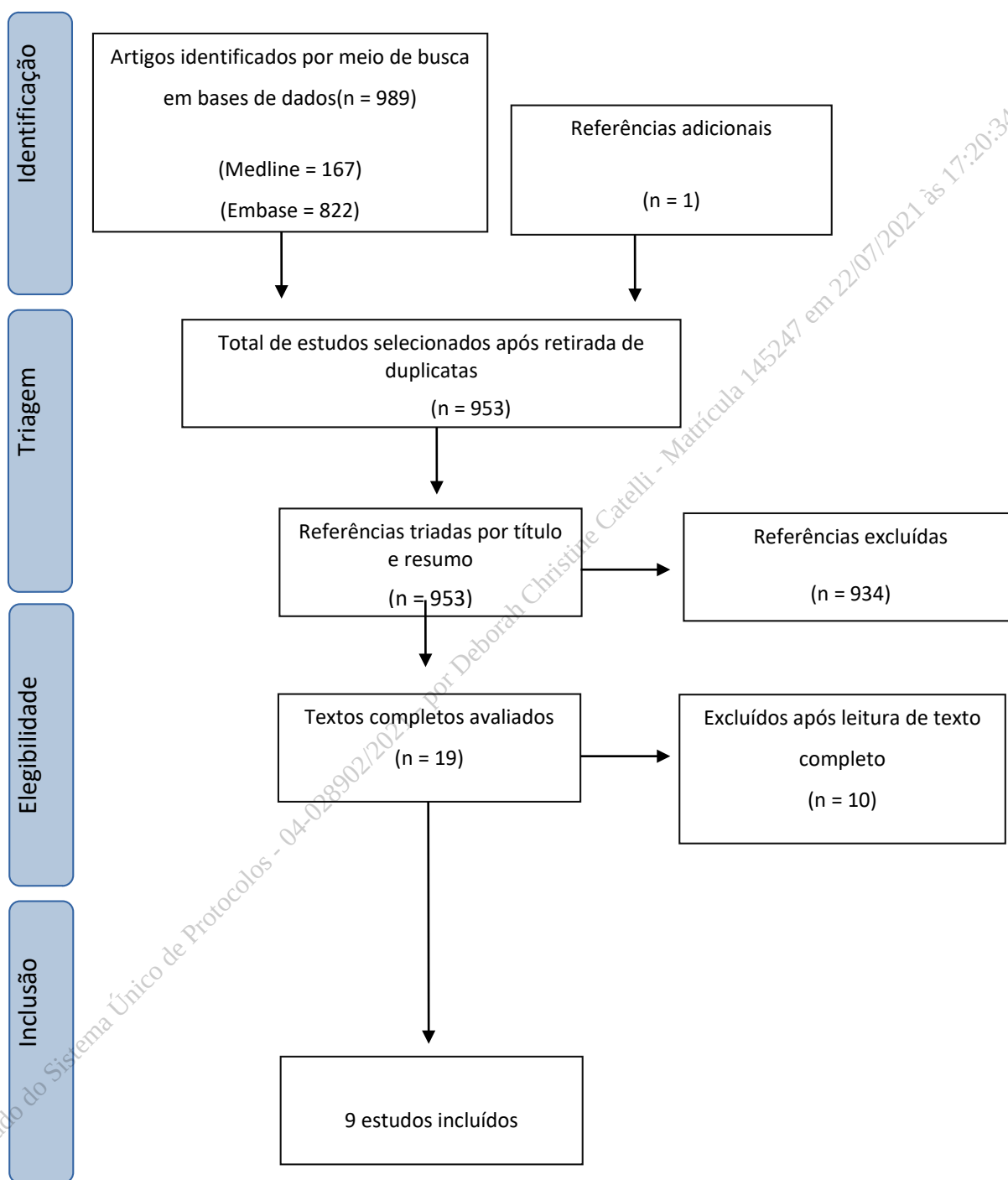
| Base de dados           | Estratégia de busca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Resultado       |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Medline<br>(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 |

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

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
|        | <p>AIDS OR HIV OR "Immune System Diseases"[Mesh] OR immune system diseases OR immunologic disorder* OR immunologic disease*)</p> <p>Data da busca: (26/03/2020)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                 |
| Embase | <p>('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</p> <p>AND</p> <p>('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</p> <p>Data da busca: (26/03/2020)</p> | 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**



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

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**.

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

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

| Autor, ano                             | Desenho de estudo | Amostra                                                                                    | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Risco de viés         |
|----------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b><u>Pacientes com Psoríase</u></b>   |                   |                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                       |
| Conforti, C.et al., 2020               | Carta ao editor   | Pacientes diagnosticados com <b>Psoríase</b> .                                             | <p>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.</p> <p><b>Sugestão do estudo:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Em áreas com alta taxa de infecção ou surtos, o tratamento com CsA/MTX/anti-TNF-<math>\alpha</math> 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.</li> <li>2) Interromper toda a terapia imunossupressora e biológica em casos que ocorra exposição ao COVID - 19 confirmado.</li> </ol> | Alto (opinião)        |
| <b><u>Pacientes transplantados</u></b> |                   |                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                       |
| D'Antiga, L. et al., 2020              | Editorial         | 700 crianças que receberam <b>transplante de fígado</b> no Hospital Papa Giovanni XXIII em | <p><b>Experiência do Hospital:</b></p> <p>Atualmente, no hospital existem 13 pacientes internados no hospital, sendo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 10 pacientes internados com doença hepática auto-imune</li> <li>- Três pacientes internados sob chemioterapia para hepatoblastoma</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Alto (série de casos) |

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

| 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)                                 | <p>Destes pacientes internados, 3 tiveram diagnóstico de COVID-19, porém nenhum evoluiu com complicações pulmonares.</p> <p><b>Sugestão do estudo:</b> 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</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                       |
| 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 | <p>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.</p> <p><b>Diagnóstico confundido:</b> 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.</p> <p>Os médicos solicitaram antígeno urinário pneumocócico, assim como escarro e hemocultura.</p> <p><b>Recomendação:</b> Quando médicos forem confrontados com um paciente transplantado com apresentação clínica viral não especificada e sem nenhum</p> | Alto (Relato de caso) |

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

| 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 | <p>No centro de Hemodiálise tiveram 230 pacientes internados realizando hemodiálise e destes, 37 casos diagnosticados com COVID-19.</p> <p><b>Resultados clínicos:</b></p> <p><u>Leucócitos:</u> Diminuiu em pacientes diagnosticadas com COVID-19 em hemodiálise.</p> <p><u>Imagens tomográficas do tórax:</u> mostrou principalmente opacidade como alterações no lado direito.</p> <p><u>Sintomas:</u> Na maioria dos pacientes foram leves e não houve casos admitidos na UTI.</p> <p><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.</p> | 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                                 | <p>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.</p> <p><b>Recomendações:</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Alto (Revisão de literatura). Essa revisão não apresenta metodologia de estratégia de busca, quais |

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

| Autor, ano           | Desenho de estudo    | Amostra                                                                            | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Risco de viés                                                                                                                                                              |
|----------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                      |                      |                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>Sugerimos manter as medidas mais conservadoras possíveis em relação ao uso de esteroides</li> <li>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.</li> <li>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.</li> </ul> | 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 | <p><b>Sintomas iniciais:</b> 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.</p> <p><b>Após 6 dias (da doença) buscou hospital:</b> anormalidades sugeriram a possibilidade de pneumonia por COVID-19.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Alto (Relato de caso único)                                                                                                                                                |

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

| Autor, ano | Desenho de estudo | Amostra                  | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Risco de viés |
|------------|-------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
|            |                   | diagnostico de COVID-19. | <p><b>(Suspeita de COVID-19) Tratamento:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Paciente a interrompeu todos os agentes imunossupressores, imediatamente</li> <li>2) Iniciou tratamento com comprimidos orais de Umifenovir (0,2 g, três vezes ao dia) e os comprimidos de moxifloxacina (0,4 g, qd)</li> </ol> <p><b>Diagnóstico de COVID-19:</b><br/> 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).</p> <p><b>Tratamento realizado:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Descontinuar todos os agentes imunossupressores;</li> <li>2) Metilprednisolona (MP 40 mg diariamente, por via intravenosa);</li> <li>3) Imunoglobulina intravenosa (IVIG, 5g no primeiro dia e 10g / d nos próximos 11 dias);</li> <li>4) Biapenem (0,3 g iv gotejamento q12h);</li> <li>5) Pantoprazol (60 mg ivqd);</li> <li>6) Interferon <math>\alpha</math> (5 milhões de unidades diárias, inalação por atomização)</li> </ol> <p><b>Dia 5 no hospital (dia 12 da doença):</b> a temperatura corporal do paciente voltou ao normal, a náusea e o aperto no peito foram aliviados.</p> <p><b>Dia 6 no hospital:</b> Diminuição da proteína C reativa, tomografia computadorizada do tórax mostrou que o leque de lesões em ambos os</p> |               |

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

| Autor, ano                                     | Desenho de estudo     | Amostra                    | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Risco de viés                                                                                                                     |
|------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                |                       |                            | <p>pulmões havia aumentado e que novas lesões haviam surgido, além do paciente apresentar nível aumentado de alanina aminotransferase sérica (ALT).</p> <p><b>Tratamento:</b> Foi administrado diâmina de ácido glicirrízico (100mg po, tid) para proteger a função hepática.</p> <p><b>Dia 9 no hospital:</b> a fraqueza e a tosse seca do paciente melhoraram significativamente.</p> <p><b>Dia 11 do hospital (dia 18 da doença): ácido nucleico do COVID-19 voltou a ser negativo.</b></p> <p><b>Tratamento:</b> 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.</p> <p><b>Dia 13 do hospital:</b> o paciente recebeu alta do hospital. Até o momento, ele está de boa saúde em casa há uma semana</p> |                                                                                                                                   |
| <b><u>Pacientes com Artrite reumatoide</u></b> |                       |                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                   |
| Favalli EG.et al., 2020                        | Revisão de literatura | Artrite reumatoide crônica | <p>Como um distúrbio inflamatório autoimune crônico, a Artrite reumatoide apresenta um risco infeccioso maior do que a população em geral.</p> <p><b>Recomendações da revisão:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Alto (Revisão de literatura). Essa revisão não apresenta metodologia de estratégia de busca, quais bases de dados foram avaliadas |



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

| Autor, ano                        | Desenho de estudo | Amostra                                  | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Risco de viés                                                                                                                               |
|-----------------------------------|-------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   |                   |                                          | <p>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.</p> <p>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).</p> <p>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.</p> | ou como foi realizada a extração de dados. A revisão é uma sumarização de algumas informações que os autores determinaram como importantes. |
| <b>Pacientes com HIV positivo</b> |                   |                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                             |
| Soriano V. et al., 2020           | Carta             | Relação entre SARS-CoV-2 e HIV positivo. | <p>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:</p> <p>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</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Alto (opinião)                                                                                                                              |

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

| Autor, ano          | Desenho de estudo                | Amostra                                                                                  | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Risco de viés |
|---------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
|                     |                                  |                                                                                          | <p>ClinVirol 2019; 117: 96-102). Portanto há necessidade de cuidado com esses pacientes.</p> <p>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.</p> |               |
| 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 | <p><b>Sintomas iniciais:</b> febre recorrente e tosse seca por 2 dias.</p> <p><b>Comorbidades:</b> HIV positivo, Fumante (20 a 30 cigarros por dia) e diabetes tipo II</p> <p>Paciente foi mantido em isolamento em casa.</p> <p>Passou 4 dias com sintomas de febre recorrente e tosse seca por 2 dias.</p> <p>Retornou ao hospital:</p> <p><b>TC de tórax:</b> mostrou opacidade em vidro fosco progressivo, bilateral e consolidação nos pulmões.</p> <p>Paciente foi internado. <u>Exame físico:</u></p> <p><b>Temperatura corporal:</b> 39 ° C</p>                                                                                                                                                                                                                                                         |               |

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| Autor, ano | Desenho de estudo | Amostra | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Risco de viés |
|------------|-------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
|            |                   |         | <p><b>Frequência respiratória:</b> 30 respirações por minuto</p> <p><b>Saturação de oxigênio:</b> 80%</p> <p><b>Tratamento:</b> oxigênio de fluxo da máscara a uma taxa de 5 litros por minuto</p> <p><u>Gasometria arterial:</u> pH 7,41, PCO2 37,4 mm Hg, PO2 63,9 mm Hg e urina: x-wiley: 01466615: média: jmv25732: jmv25732-math-0001 23,4 mmol / L. Linfócitos: linfopenia <math>0,56 \times 10^9</math> / L e uma baixa porcentagem de linfócitos T CD4 + em 4,75%.</p> <p><b>Tratamento:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Moxifloxacina 400 mg uma vez ao dia por 7 dias</li> <li>• Y - Globulina 400 mg / kg uma vez ao dia por 3 dias</li> <li>• Metilprednisolona 0,8 mg / kg uma vez ao dia por 3 dias por via intravenosa.</li> </ul> <p>Após seis dias de internação (9 /02): Melhora clínica e radiológica acentuada</p> <p>Alta hospitalar: após 14 dias de internação (17/02).</p> |               |

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

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 <sup>a</sup> | grave <sup>b</sup> | não grave          | grave <sup>c</sup> | 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. | ⊕○○○<br>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

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

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, hipercalcemia, 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).

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

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.

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

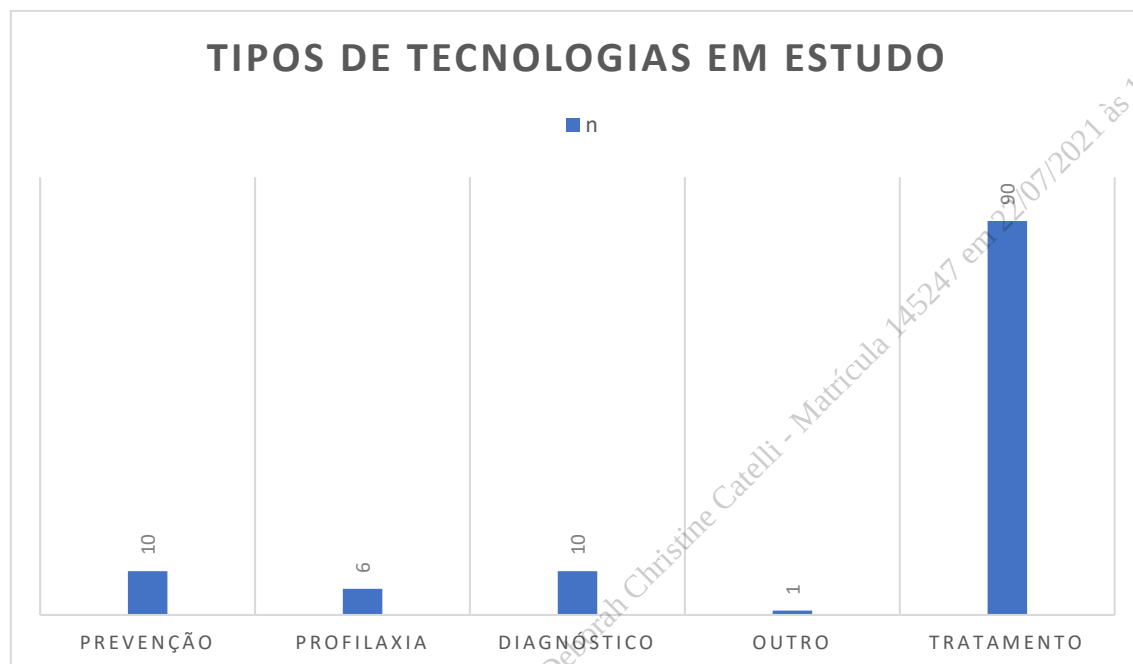
Por meio da estratégia de busca realizada, foram recuperados 192 estudos. Com base nos critérios de seleção supracitados, 117 estudos foram selecionados para compor este relatório. Os 75 estudos foram excluídos, em sua maioria, por se tratarem de estudos de caracterização da doença em diferentes populações, 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

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

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.

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

**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><br>Local de estudo: China<br>Tipo de estudo: EC fase I, aberto, de braço único<br>Status: Recrutando<br>Participantes: Indivíduos (6 meses a 80 anos) saudáveis e com diagnóstico de COVID-19 sem HIV, hepatites B ou C ou TB (n=100).<br>Intervenção: Vacina aAPC patógeno-específica<br>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<br>Início do estudo: 15/02/2020<br>Avaliação primária: 07/2023<br>Finalização: 12/2024 | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |
| NCT04276896 | Prevenção          | Título: <i>Immunity and Safety of Covid-19 Synthetic Minigene Vaccine</i><br>Local de Estudo: China<br>Tipo de Estudo: ECR fase I/II, aberto, de braço único<br>Status: Recrutando<br>Participantes: Indivíduos (6 meses a 80 anos) com diagnóstico de COVID-19 sem HIV, hepatites B ou C ou TB (n=100)<br>Intervenção: Vacina LV-SMENP-DC e CTL antígeno específico<br>Desfecho primário: Melhora clínica e evolução de lesão pulmonar                                                                          | Registro inicial: 19/02/2020<br>Início do estudo: 24/02/2020<br>Avaliação primária: 31/07/2023                      | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Timeline                                                                                                                                     | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
|             |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Finalização: 31/12/2024                                                                                                                      |                         |                                           |        |
| NCT04283461 | Prevenção          | <p>Título: <i>Safety and Immunogenicity Study of 2019-nCoV Vaccine (mRNA-1273) to Prevent SARS-CoV-2 Infection</i></p> <p>Local de estudo: EUA</p> <p>Tipo de estudo: EC fase I, não randomizado, sequencial, aberto</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Adultos saudáveis (n=45)</p> <p>Intervenção: Vacina mRNA-1273</p> <p>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</p> | <p>Registro inicial: 25/02/2020</p> <p>Início do estudo: 03/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 01/06/2021</p> <p>Finalização: 01/06/2021</p> | Não                     | 1/0                                       | 0/0    |
| NCT04313127 | Prevenção          | <p>Título: <i>A Phase I Clinical Trial in 18-60 Adults (APICTH)</i></p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: EC fase I, não randomizado, sequencial, aberto</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>Registro inicial: 18/03/2020</p>                                                                                                          | Não                     | 1/0                                       | 0/0    |

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

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

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

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

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

| 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><br>Local de estudo: China<br>Tipo de estudo: EC não randomizado fase II, paralelo, aberto<br>Status: Ainda não recrutando<br>Participantes: Profissionais de saúde sem COVID-19 escalados para trabalhar com pacientes infectados por SARS-CoV-2 (n=460)<br>Intervenção: Óxido nítrico inalatório previamente à exposição<br>Controle: Sem intervenção<br>Desfecho primário: Novo caso de COVID-19                                               | Registro inicial: 18/03/2020<br>Início do estudo: 20/03/2020<br>Avaliação primária: 20/03/2021<br>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><br>Local de estudo: Hungria<br>Tipo de estudo: ECR, paralelo, duplo cego<br>Status: Ainda não recrutando<br>Participantes: Pacientes com 60 anos ou mais, sem COVID-19 (n=7.576)<br>Intervenção: Educação em saúde personalizada<br>Comparador(es): Educação em saúde geral<br>Desfecho primário: Internação em UTI, internação por período superior a 48 horas e óbito em casos de COVID-19 | Registro inicial: 25/03/2020<br>Início do estudo: 01/04/2020<br>Avaliação primária: 21/04/2021<br>Finalização: 21/08/2021 | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |



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

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

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

| 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><br>Local de estudo: Canadá<br>Tipo de estudo: ECR fase III, paralelo, cegamento único<br>Status: Ainda não recrutando<br>Participantes: Pacientes > 18 meses que tenham tido contato direto com pacientes com COVID-19 em período sintomático (n=1.220)<br>Intervenção: Lopinavir/ ritonavir<br>Comparador(es): Sem intervenção<br>Desfecho primário: Evidência microbiológica de infecção                                                 | Registro inicial: 25/03/2020<br>Início do estudo: 30/03/2020<br>Avaliação primária: 31/03/2021<br>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><br>Local de estudo: Espanha<br>Tipo de estudo: <i>Cluster randomized clinical trial</i> de fase III, paralelo, aberto<br>Status: Ainda não recrutando<br>Participantes: Pacientes adultos que preencham os critérios diagnósticos de COVID-19 (n=3.040)<br>Intervenção: Terapia antiviral e profilaxia (darunavircobicistate + hidroxicloroquina)/ contatos: profilaxia com hidroxicloroquina + Medidas padrão de saúde pública | Registro inicial: 11/03/2020<br>Início do estudo: 15/03/2020<br>Avaliação primária: 07/2020<br>Finalização: 07/2020       | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Timeline                                                                                                                     | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
|             |                    | Comparador(es): Medidas padrão de saúde pública<br>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><br>Local de estudo: EUA<br>Tipo de estudo: ECR fase II/III paralelo, quadruplo cego<br>Status: Ainda não recrutando<br>Participantes: Pacientes adultos expostos a caso de COVID-19 (n=1.500)<br>Intervenção: Hidroxicloroquina<br>Comparador(es): Placebo<br>Desfecho primário: Incidência de COVID-19, gravidade de COVID-19 | Registro inicial:<br>16/03/2020<br>Início do estudo:<br>04/2020<br>Avaliação primária:<br>05/2021<br>Finalização:<br>05/2021 | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| 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><br>Local de estudo: EUA<br>Tipo de estudo: ECR fase II/III paralelo, quadruplo cego<br>Status: Ainda não recrutando<br>Participantes: Pacientes adultos expostos a caso de COVID-19 (n=1.600)<br>Intervenção: Hidroxicloroquina<br>Comparador(es): Placebo<br>Desfecho primário: Número de pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19 sintomáticos | Registro inicial: 24/03/2020<br>Início do estudo: 03/2020<br>Avaliação primária: 03/2021<br>Finalização: 03/2022          | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |
| NCT04318015 | Profilaxia         | Título: <i>Hydroxychloroquine Post Exposure Prophylaxis for Coronavirus Disease (COVID-19)</i><br>Local de estudo: México<br>Tipo de estudo: ECR fase III paralelo, triplo cego<br>Status: Ainda não recrutando<br>Participantes: Profissionais da saúde adultos expostos a caso de COVID-19 (n=400)<br>Intervenção: Hidroxicloroquina<br>Comparador(es): Placebo<br>Desfecho primário: Taxa de infecção COVID-19 sintomática                           | Registro inicial: 23/03/2020<br>Início do estudo: 01/04/2020<br>Avaliação primária: 31/12/2020<br>Finalização: 31/03/2021 | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Timeline                                                                                                                               | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04275947 | Diagnóstico        | <p>Título: <i>The COVID-19 Mobile Health Study (CMHS)</i></p> <p>Local de Estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: Coorte prospectiva</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: pacientes adultos com alto risco para COVID-19 e resultado de teste de RT-PCR disponível (n=450)</p> <p>Exposição: nCapp, sistema de auto diagnóstico de aparelhos de celular</p> <p>Desfecho primário: Acurácia do modelo diagnóstico de risco de COVID-19 (nCapp)</p>                                                                                           | <p>Registro inicial: 14/02/2020</p> <p>Início do estudo: 19/02/2020</p> <p>Avaliação primária: 04/2020</p> <p>Finalização: 05/2020</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |
| NCT04281693 | Diagnóstico        | <p>Título: <i>A New Screening Strategy for 2019 Novel Coronavirus Infection</i></p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: ECR de braço único, aberto</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: Indivíduos com qualquer idade sem diagnóstico de COVID-19 (n=230)</p> <p>Intervenção: <i>Swab</i> orofaríngeo para teste de detecção de RNA em mini agrupamentos</p> <p>Comparador(es): Teste padrão (<i>swaborofaríngeo</i> para detecção de RNA em teste individual)</p> <p>Desfecho primário: Acurácia diagnóstica</p> | <p>Registro inicial: 24/02/2020</p> <p>Início do estudo: 02/2020</p> <p>Avaliação primária: 03/2020</p> <p>Finalização: 03/2020</p>    | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Timeline                                                                                                                                     | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04256395 | Diagnóstico        | <p>Título: <i>Efficacy of a Self-test and Self-alert Mobile Applet in Detecting Susceptible Infection of COVID-19</i></p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: Observacional prospectivo</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Pessoas vivendo na China no período de disseminação de COVID-19 (n=300.000)</p> <p>Exposição: Aplicativo de celular para auto diagnóstico de COVID-19 com base nas diretrizes nacionais</p> <p>Desfecho primário: Número de casos diagnosticados pelas diretrizes nacionais na população avaliada</p> | <p>Registro inicial: 05/02/2020</p> <p>Início do estudo: 01/02/2020</p> <p>Avaliação primária: 31/07/2020</p> <p>Finalização: 31/07/2020</p> | Não                     | 2/0                                       | 0/0    |
| NCT04311398 | Diagnóstico        | <p>Título: <i>Development and Verification of a New Coronavirus Multiplex Nucleic Acid Detection System</i></p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: Coorte retrospectiva</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes (16 a 100 anos) que foram atendidos em Clínica de Febre com sintomas de infecções respiratórias (n=100)</p> <p>Intervenção: QIAstat-Dx (plataforma de detecção múltipla de PCR)</p> <p>Desfecho primário: Sensibilidade e especificidade</p>                                                     | <p>Registro inicial: 17/03/2020</p> <p>Início do estudo: 14/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 01/06/2020</p> <p>Finalização: 01/12/2020</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Timeline                                                                                                                                     | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04302688 | Diagnóstico        | <p>Título: <i>Accurate Classification System for Patients With COVID-19 Pneumonitis</i></p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: Observacional</p> <p>Status: Completo</p> <p>Participantes: Pacientes de qualquer faixa etária com diagnóstico confirmado de COVID-19 com pneumonia</p> <p>Intervenção: Sistema de Classificação de pneumonite por COVID-19</p> <p>Comparador(es): Escalas SEPSIS e CURB-65</p> <p>Desfecho primário: Sobrevivência</p>      | <p>Registro inicial: 10/03/2020</p> <p>Início do estudo: 10/12/2019</p> <p>Avaliação primária: 10/02/2020</p> <p>Finalização: 04/03/2020</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |
| NCT04245631 | Diagnóstico        | <p>Título: <i>Development of a Simple, Fast and Portable Recombinase Aided Amplification Assay for 2019-nCoV</i></p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: Observacional - Coorte prospectiva</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Casos suspeitos de COVID-19 (n=50)</p> <p>Teste: <i>Recombinase aided amplification (RAA) assay</i></p> <p>Comparador: RT-qPCR</p> <p>Desfecho primário: Sensibilidade e especificidade de detecção &gt; 95%</p> | <p>Registro inicial: 29/01/2020</p> <p>Início do estudo: 01/01/2020</p> <p>Avaliação primária: 31/12/2020</p> <p>Finalização: 31/12/2020</p> | Não                     | 2/0                                       | 0/0    |



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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Timeline                                                                                                                                     | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04313946 | Diagnóstico        | <p>Título: <i>Artificial Intelligence Algorithms for Discriminating Between COVID-19 and Influenza Pneumonitis Using Chest X-Rays (AI-COVID-Xr)</i></p> <p>Local de estudo: Romênia</p> <p>Tipo de estudo: Observacional – Ecológico</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes com sintoma de influenza e suspeita de COVID-19 (n=200)</p> <p>Teste: Algoritmo de inteligência artificial para discriminar radiografias de tórax com pneumonite por influenza e COVID-19</p> <p>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</p> | <p>Registro inicial: 18/03/2020</p> <p>Início do estudo: 18/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 16/08/2020</p> <p>Finalização: 16/08/2020</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Timeline                                                                                                                            | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04316728 | Diagnóstico        | <p>Título: <i>Clinical Performance of the VivaDiag™ COVID-19 IgM/IgG Rapid Test in Early Detecting the Infection of COVID-19</i></p> <p>Local de estudo: Itália</p> <p>Tipo de estudo: EC de braço único, aberto</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: Adultos com pelo menos duas comorbidades e profissionais da saúde sem história de contato com pacientes com COVID-19 (n=200)</p> <p>Teste: Teste rápido VivaDiag™ COVID-19 IgM/IgG</p> <p>Comparador: PCR</p> <p>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</p> | <p>Registro inicial: 20/03/2020</p> <p>Início do estudo: 03/2020</p> <p>Avaliação primária: 09/2020</p> <p>Finalização: 11/2020</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Timeline                                                                                                                                     | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04322487 | Diagnóstico        | <p>Título: <i>Simple, Safe, Same: Lung Ultrasound for COVID-19 (LUSCOVID19)</i></p> <p>Local de estudo: Itália</p> <p>Tipo de estudo: Observacional (somente casos)</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: Adultos com suspeita ou diagnóstico confirmado de COVID-19 (n=100)</p> <p>Teste: Ultrassom de pulmão</p> <p>Desfecho primário: Sistema de graduação de COVID-19 com pneumonia em 4 categorias</p>                                              | <p>Registro inicial: 26/03/2020</p> <p>Início do estudo: 01/04/2020</p> <p>Avaliação primária: 31/12/2020</p> <p>Finalização: 15/01/2020</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |
| NCT04321369 | Diagnóstico        | <p>Título: <i>Impact of Swab Site and Sample Collector on Testing Sensitivity for SARS-CoV-2 Virus in Symptomatic Individuals</i></p> <p>Local de estudo: EUA</p> <p>Tipo de estudo: Observacional (somente casos)</p> <p>Status: Completo</p> <p>Participantes: Pacientes com sintomas de infecção em vias aéreas superiores (n=553)</p> <p>Teste: Local de <i>Swabe</i> coletador de amostra em indivíduos sintomáticos</p> <p>Desfecho primário: Acurácia diagnóstica</p> | <p>Registro inicial: 25/03/2020</p> <p>Início do estudo: 09/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 23/03/2020</p> <p>Finalização: 23/03/2020</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Timeline                                                                                                                                     | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04320953 | Outro              | <p>Título: <i>Non-contact Endoscopy at Covid-19 Outbreak</i></p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: Observacional (somente casos)</p> <p>Status: Completo</p> <p>Participantes: Paciente adulto que forneceu consentimento (n=01)</p> <p>Equipamento: Sistema de endoscopia gástrica sem contato com paciente por meio de cápsula endoscópica magnética</p> <p>Desfecho primário: Sucesso técnico (manuseio adequado do sistema de controle remoto do equipamento)</p>                                                                                            | <p>Registro inicial: 25/03/2020</p> <p>Início do estudo: 16/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 16/03/2020</p> <p>Finalização: 16/03/2020</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |
| NCT04286503 | Tratamento         | <p>Título: <i>The Clinical Study of Carrimycinon Treatment Patients With COVID-19</i></p> <p>Local: China</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase IV paralelo, aberto</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: Adultos com diagnóstico de COVID-19 (n=520)</p> <p>Intervenção: Carrimicina + tratamento convencional</p> <p>Comparador(es): lopinavir/ ritonavir ou arbidol ou cloroquina + tratamento convencional</p> <p>Desfecho primário: resolução da febre, tempo de resolução de inflamação pulmonar e proporção de conversão negativa em swabde orofaringe</p> | <p>Registro inicial: 27/02/2020</p> <p>Início do estudo: 23/02/2020</p> <p>Avaliação primária: 02/2021</p> <p>Finalização: 02/2021</p>       | Não                     | 1/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Timeline                                                                                                                               | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04273763 | Tratamento         | <p>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></p> <p>Local: China</p> <p>Tipo de estudo: ECR, sequencial, aberto</p> <p>Status: Recrutando por convite</p> <p>Participantes: Adultos com diagnóstico de COVID-19 (n=60)</p> <p>Intervenção: Cloreto de bromexina + favipiravir + tratamento convencional</p> <p>Comparador(es): Tratamento convencional</p> <p>Desfecho primário: Tempo para recuperação clínica após o tratamento</p> | <p>Registro inicial: 18/02/2020</p> <p>Início do estudo: 16/02/2020</p> <p>Avaliação primária: 04/2020</p> <p>Finalização: 04/2020</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |
| NCT04319900 | Tratamento         | <p>Título: <i>Clinical Trial of Favipiravir Tablets Combine With Chloroquine Phosphate in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia</i></p> <p>Local: China</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase II/III, paralelo, duplo cego</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Adultos com diagnóstico de pneumonia por SARS-CoV-2 (n=150)</p> <p>Intervenção: Favipiravir + fosfato de cloroquina/ favipiravir</p> <p>Comparador(es): Placebo</p>                                                                                                                                                                   | <p>Registro inicial: 24/03/2020</p> <p>Início do estudo: 05/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 30/04/2020</p>                          | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| 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         | <p>Título: <i>Comparison of Lopinavir/Ritonavir or Hydroxychloroquine in Patients With Mild Coronavirus Disease (COVID-19)</i></p> <p>Local: República da Coreia</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, aberto, multicêntrico</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Indivíduos com diagnóstico de COVID-19 leve (16 a 99 anos) (n=150)</p> <p>Intervenção: Lopinavir/ ritonavir</p> <p>Comparador(es): Sulfato de hidroxiclороquina/ sem tratamento</p> <p>Desfecho primário: carga viral</p> | <p>Registro inicial: 13/03/2020</p> <p>Início do estudo: 11/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 05/2020</p> <p>Finalização: 05/2020</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Timeline                                                                                                                            | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04292899 | Tratamento         | <p>Título: <i>Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Severe Coronavirus Disease (COVID-19)</i></p> <p>Local de estudo: EUA, República da Coreia, Singapura, Hong Kong</p> <p>Tipo de Estudo: ECR fase III, paralelo, aberto</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes adultos com insuficiência respiratória com diagnóstico confirmado de COVID-19 grave (n=400)</p> <p>Intervenção: Remdesivir (5 ou 10 dias) + tratamento convencional</p> <p>Comparador(es): Tratamento convencional</p> <p>Desfecho primário: Proporção de pacientes com normalização da temperatura corporal e saturação de oxigênio até o dia 14</p> | <p>Registro inicial: 03/03/2020</p> <p>Início do estudo: 03/2020</p> <p>Avaliação primária: 05/2020</p> <p>Finalização: 05/2020</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |
| NCT04252664 | Tratamento         | <p>Título: <i>Mild/Moderate 2019-nCoV Remdesivir RCT</i></p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: RCT, fase III, paralelo, quadruplo cego</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes hospitalizados com diagnóstico confirmado de COVID-19 com comprometimento pulmonar (n=308)</p> <p>Intervenção: Remdesivir</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p>Registro inicial: 05/02/2020</p> <p>Início do estudo: 12/02/2020</p> <p>Avaliação primária: 10/04/2020</p>                       | Não                     | 25/0                                      | 0/0    |



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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Timeline                                                                                                            | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
|             |                    | Comparador(es): Placebo<br>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><br>Local de estudo: EUA, República da Coreia, Singapura, Hong Kong<br>Tipo de Estudo: ECR fase III, paralelo, aberto<br>Status: Recrutando<br>Participantes: Pacientes adultos com insuficiência respiratória com diagnóstico confirmado de COVID-19 moderado (n=600)<br>Intervenção: Remdesivir (5 ou 10 dias) + tratamento convencional<br>Comparador(es): Tratamento convencional<br>Desfecho primário: Proporção de pacientes em alta médica no dia 14 | Registro inicial: 03/03/2020<br>Início do estudo: 07/02/2020<br>Avaliação primária: 05/2020<br>Finalização: 05/2021 | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Timeline                                                                                                                                     | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04261907 | Tratamento         | <p>Título: <i>Evaluating and Comparing the Safety and Efficiency of ASC09/Ritonavir and Lopinavir/Ritonavir for Novel Coronavirus Infection</i></p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: ECR paralelo, aberto</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: Adultos (18 - 75 anos) hospitalizados com diagnóstico confirmado de COVID-19 com pneumonia (n=160)</p> <p>Intervenção: ASC09 + Ritonavir + tratamento convencional</p> <p>Comparador (es): Lopinavir/ ritonavir + tratamento convencional</p> <p>Desfecho primário: Incidência de desfechos respiratórios negativos</p> | <p>Registro inicial: 10/02/2020</p> <p>Início do estudo: 07/02/2020</p> <p>Avaliação primária: 31/05/2020</p> <p>Finalização: 30/06/2020</p> | Não                     | 5/0                                       | 0/0    |
| NCT04260594 | Tratamento         | <p>Título: <i>Clinical Study of Arbidol Hydrochloride Tablets in the Treatment of Pneumonia Caused by Novel Coronavirus</i></p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de Estudo: ECR, fase IV, paralelo, aberto</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes adultos com pneumonia decorrente de COVID-19 confirmado (n=380)</p> <p>Intervenção: Arbidol (umifenovir) + tratamento convencional</p> <p>Comparador(es): Tratamento convencional</p>                                                                                                                                   | <p>Registro inicial: 07/02/2020</p> <p>Início do estudo: 07/02/2020</p> <p>Avaliação primária: 01/07/2020</p>                                | Não                     | 6/0                                       | 0/0    |

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

| 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         | <p>Título: <i>Evaluation of Ganovo (Danoprevir) Combined With Ritonavir in the Treatment of Novel Coronavirus Infection</i></p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: EC fase IV, não randomizado, paralelo, aberto</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Adultos com pneumonia por SARS-CoV-2 confirmado (n=50)</p> <p>Intervenção: Danoprevir + ritonavir com ou sem <i>spray</i> de interferon; Interferon de longa ação subcutâneo; Citocina recombinante; Lopinavir/ ritonavir</p> <p>Comparador(es): Medicina chinesa + <i>spray</i> de interferon</p> <p>Desfecho primário: taxa de eventos adversos compostos</p> | <p>Registro inicial: 02/03/2020</p> <p>Início do estudo: 17/02/2020</p> <p>Avaliação primária: 31/03/2020</p> <p>Finalização: 04/2020</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Timeline                                                                                                                                     | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04303299 | Tratamento         | <p>Título: <i>Various Combination of Protease Inhibitors, Oseltamivir, Favipiravir, and Chloroquin for Treatment of COVID19: A Randomized Control Trial</i></p> <p>Local de estudo: Tailândia</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase III, paralelo, aberto</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes com diagnóstico de COVID-19 (16 - 100 anos) (n=80)</p> <p>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 + Fapifavir + Ritonavir + Cloroquina na COVID-19 moderada a grave</p> <p>Comparador(es): Sem tratamento ativo - quarentena (COVID-19 leve)</p> <p>Desfecho primário: Tempo para erradicação de SARS-CoV-2</p> | <p>Registro inicial: 11/03/2020</p> <p>Início do estudo: 15/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 31/10/2020</p> <p>Finalização: 30/11/2020</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Timeline                                                                                                                                     | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04255017 | Tratamento         | <p>Título: <i>A Prospective/Retrospective, Randomized Controlled Clinical Study of Antiviral Therapy in the 2019-nCoV Pneumonia</i></p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase IV, paralelo, cegamento único</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 com pneumonia (n=400)</p> <p>Intervenção: Cloreto de arbidol + tratamento de suporte sintomático; oseltamivir + tratamento de suporte sintomático; Lopinavir/ritonavir + tratamento de suporte sintomático</p> <p>Comparador(es): Tratamento de suporte sintomático</p> <p>Desfecho primário: Taxa de remissão da doença, tempo para recuperação pulmonar</p> | <p>Registro inicial: 15/02/2020</p> <p>Início do estudo: 01/02/2020</p> <p>Avaliação primária: 01/06/2020</p> <p>Finalização: 01/07/2020</p> | Não                     | 7/0                                       | 0/0    |
| NCT04261270 | Tratamento         | <p>Título: <i>A Randomized, Open, Controlled Clinical Study to Evaluate the Efficacy of ASC09F and Ritonavir for 2019-nCoV Pneumonia</i></p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase III, paralelo, cegamento único</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes adultos (18 e 55 anos), com diagnóstico confirmado de COVID-19 (n=60)</p> <p>Intervenção: ASC09F + Oseltamivir/ Ritonavir + Oseltamivir</p> <p>Comparador(es): Oseltamivir</p>                                                                                                                                                                                                                         | <p>Registro inicial: 07/02/2020</p> <p>Início do estudo: 01/02/2020</p> <p>Avaliação primária: 01/05/2020</p>                                | Não                     | 5/0                                       | 0/0    |

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

| 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         | <p>Título: <i>Lopinavir/ Ritonavir, Ribavirin and IFN-beta Combination for CoV Treatment</i></p> <p>Local de estudo: Hong Kong</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, aberto</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes adultos internados por COVID-19 (n=70)</p> <p>Intervenção: Lopinavir/ ritonavir + ribavirina + interferon<math>\beta</math>- 1B</p> <p>Comparador(es): Lopinavir/ ritonavir</p> <p>Desfecho primário: tempo para negativação de <i>swab</i> de nasofaringe</p> | <p>Registro inicial: 19/02/2020</p> <p>Início do estudo: 01/02/2020</p> <p>Avaliação primária: 31/01/2022</p> <p>Finalização: 31/07/2022</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Timeline                                                                                                                                     | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04257656 | Tratamento         | <p>Título: <i>Severe 2019-nCoV Remdesivir RCT</i></p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase III, paralelo, quadruplo cego</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes adultos internados, com diagnóstico confirmado de COVID-19 e comprometimento pulmonar (n=453)</p> <p>Intervenção: Remdesivir</p> <p>Comparador(es): Placebo</p> <p>Desfecho primário: Tempo para melhora clínica</p>                                                                                                                                                                             | <p>Registro inicial: 06/02/2020</p> <p>Início do estudo: 06/02/2020</p> <p>Avaliação primária: 03/04/2020</p> <p>Finalização: 01/05/2020</p> | Não                     | 25/0                                      | 0/0    |
| NCT04280705 | Tratamento         | <p>Título: <i>Adaptive COVID-19 Treatment Trial</i></p> <p>Local de estudo: EUA</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, duplo cego</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>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)</p> <p>Intervenção: Remdesivir</p> <p>Comparador(es): Placebo</p> <p>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;</p> | <p>Registro inicial: 21/02/2020</p> <p>Início do estudo: 21/02/2020</p> <p>Avaliação primária: 01/04/2023</p> <p>Finalização: 01/04/2023</p> | Não                     | 2/0                                       | 0/0    |



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

| 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 (DACO-nCoV)</i><br>Local de estudo: China<br>Tipo de estudo: ECR, paralelo, aberto<br>Fase: 3<br>Status: Recrutando<br>Participantes: Pacientes de qualquer idade com diagnóstico de pneumonia por SARS-CoV-2 (n=30)<br>Intervenção: Darunavircobicistat + tratamento convencional<br>Comparador(es): Tratamento convencional<br>Desfecho primário: Taxa de <i>clearance</i> viral no dia 7 | Registro inicial: 05/02/2020<br>Início do estudo: 30/01/2020<br>Avaliação primária: 31/08/2020<br>Finalização: 31/12/2020 | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |
| NCT04302766 | Tratamento         | Título: <i>Expanded Access Remdesivir</i> (RDV; GS-5734™)<br>Local de estudo: Estados Unidos ;<br>Tipo de estudo: Acesso Expandido<br>Status: Disponível<br>Participantes: Indivíduos que tenha acesso aos serviços do U.S. Army Medical Research and Development Command<br>Intervenção: Remdesivir                                                                                                                                                                                                  | Registro inicial: 10/03/2020<br>Início do estudo: ND<br>Avaliação primária: ND                                            | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Timeline                                                                                                                               | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
|             |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Finalização: ND                                                                                                                        |                         |                                           |        |
| NCT04321616 | Tratamento         | <p>Título: <i>The Efficacy of Different Anti-viral Drugs in (Severe Acute Respiratory Syndrome-Corona Virus-2) SARS-CoV-2</i></p> <p>Local de estudo: Noruega</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase II/III, paralelo, aberto</p> <p>Status: Disponível</p> <p>Participantes: Adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 internados em enfermarias ou UTI (n=700)</p> <p>Intervenção: Remdesivir + tratamento convencional/ Hidroxicloroquina + tratamento convencional</p> <p>Comparador(es): Tratamento convencional</p> <p>Desfecho: Mortalidade intra hospitalar</p> | <p>Registro inicial: 25/03/2020</p> <p>Início do estudo: 26/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 08/2020</p> <p>Finalização: 11/2020</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |
| NCT04252885 | Tratamento         | <p>Título: <i>The Efficacy of Lopinavir Plus Ritonavir and Arbidol Against Novel Coronavirus Infection (ELACOI)</i></p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase IV, paralelo, aberto</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: Adultos (18 - 80 anos) com diagnóstico de COVID-19 (n=125)</p> <p>Intervenção: Lopinavir/ ritonavir + tratamento convencional; Arbidol + tratamento convencional</p>                                                                                                                                 | <p>Registro inicial: 05/02/2020</p> <p>Início do estudo: 28/01/2020</p> <p>Avaliação primária: 30/05/2020</p>                          | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Timeline                                                                                                                        | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
|             |                    | Comparador(es): Tratamento convencional<br>Desfecho primário: Taxa de inibição viral                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Finalização:<br>31/07/2020                                                                                                      |                         |                                           |        |
| NCT04315948 | Tratamento         | Título: <i>Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults (DisCoVeRy)</i><br>Local de estudo: França<br>Tipo de estudo: ECR fase III, paralelo, aberto<br>Status: Recrutando<br>Participantes: Adultos com diagnóstico de COVID-19 e desconforto respiratório (n=3.100)<br>Intervenção: Remdesivir + tratamento convencional; Lopinavir/ritonavir + tratamento convencional; Lopinavir/ritonavir + tratamento convencional + IFN-β-1a; Hidroxicloroquina + tratamento convencional<br>Comparador(es): Tratamento convencional<br>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:<br>20/03/2020<br>Início do estudo:<br>22/03/2020<br>Avaliação primária:<br>03/2022<br>Finalização:<br>03/2022 | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| 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><br>Local: Canadá<br>Tipo de estudo: EC fase II, paralelo, aberto<br>Status: Ainda não recrutando<br>Participantes: Indivíduos com diagnóstico de COVID-19 leve (16 a 99 anos) (n=150)<br>Intervenção: Lopinavir/ritonavir; sulfato de hidroxiclороquina; baricitinibe e sarilumabe<br>Comparador(es): Tratamento convencional<br>Desfecho primário: carga viral                                                                                                                                                                                                           | Registro inicial: 26/03/2020<br>Início do estudo: 03/2020<br>Avaliação primária: 02/2021<br>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><br>Local de estudo: Italia<br>Tipo de estudo: Observacional – caso-controle retrospectivo<br>Status: Recrutando<br>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)<br>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<br>Início do estudo: 19/03/2020<br>Avaliação primária: 19/05/2020<br>Finalização: 19/05/2020 | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Timeline                                                                                                                                     | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04320277 | Tratamento         | <p>Título: <i>Baricitinib in Symptomatic Patients Infected by COVID-19: an Open-label, Pilot Study. (BARI-COVID)</i></p> <p>Local de estudo: Itália</p> <p>Tipo de estudo: EC na6o randomizado fase III, <i>crossover</i>, aberto</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Grupo intervenção: Adultos com COVID-19 leve a moderada sintomática com sinais radiológicos de pneumonia;</p> <p>Controles: Pacientes adultos internados por COVID-19 leve a moderada previamente tratados com antivirais e/ou hidroxicloroquina (n=60)</p> <p>Intervenção: Baricitinibe + Ritonavir</p> <p>Desfecho primário: Necessidade de leito de UTI</p> | <p>Registro inicial: 24/03/2020</p> <p>Início do estudo: 16/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 30/04/2020</p> <p>Finalização: 30/04/2020</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |
| NCT04275245 | Tratamento         | <p>Título: <i>Clinical Study of Anti-CD147 Humanized Meplazumab for Injection to Treat With 2019-nCoV Pneumonia</i></p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: EC fase I/II, braço único, aberto</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Adultos (18 - 75 anos) com diagnóstico de pneumonia por SARS-CoV-2 (n=20)</p> <p>Intervenção: Meplazumabe</p> <p>Desfecho primário: Taxa de <i>clearance</i> viral</p>                                                                                                                                                                                                                | <p>Registro inicial: 19/02/2020</p> <p>Início do estudo: 03/02/2020</p> <p>Avaliação primária: 31/12/2020</p> <p>Finalização: 31/12/2020</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| 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)<br>Local de estudo: ND<br>Tipo de estudo: Acesso Expandido<br>Status: Disponível<br>Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico de COVID-19<br>Intervenção: Eculizumabe + tratamento convencional                                                                                                                                                                                                                                              | Registro inicial: 28/02/2020<br>Início do estudo: ND<br>Avaliação primária: ND<br>Finalização: ND                      | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |
| NCT04305106 | Tratamento         | Título: <i>Bevacizumab in Severe or Critical Patients With COVID-19 Pneumonia</i> -RCT<br>Local de estudo: China<br>Tipo de estudo: ECR, paralelo, triplo cego<br>Status: Ainda não recrutando<br>Participantes: Adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19, com sinais de dispneia e lesões exsudativas difusas em exames de imagem (n=118)<br>Intervenção: Bevacizumabe<br>Comparador(es): Placebo<br>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<br>Início do estudo: 12/03/2020<br>Avaliação primária: 30/04/2020<br>Finalização: 05/2020 | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Timeline                                                                                                                               | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04275414 | Tratamento         | <p>Título: <i>Bevacizumab in Severe or Critical Patients With COVID-19 Pneumonia</i> (BEST-CP)</p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: EC fase II/III, braço único, aberto</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes adultos (18-80 anos) com diagnóstico confirmado de COVID-19 com comprometimento pulmonar (n=20)</p> <p>Intervenção: Bevacizumab + terapia convencional</p> <p>Desfecho primário: Razão PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub></p>  | <p>Registro inicial: 19/02/2020</p> <p>Início do estudo: 02/2020</p> <p>Avaliação primária: 04/2020</p> <p>Finalização: 05/2020</p>    | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |
| NCT04310228 | Tratamento         | <p>Título: <i>Favipiravir Combined With Tocilizumab in the Treatment of Corona Virus Disease 2019</i></p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: ECR paralelo, aberto</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes adultos (18 - 65 anos) com diagnóstico de COVID-19 (n=150)</p> <p>Intervenção: Favipiravir + tocilizumabe</p> <p>Comparador (es): Favipiravirmonoterapia/ tocilizumabemonoterapia</p> <p>Desfecho primário: Taxa de cura clínica</p> | <p>Registro inicial: 17/03/2020</p> <p>Início do estudo: 08/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 05/2020</p> <p>Finalização: 05/2020</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |



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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Timeline                                                                                                                                     | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04317092 | Tratamento         | <p>Título: <i>Tocilizumab in COVID-19 Pneumonia (TOCIVID-19)</i></p> <p>Local de estudo: Itália</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase II, braço único, aberto</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes internados com diagnóstico virológico de SARS-CoV-2 com desconforto respiratório ou intubados (n=330)</p> <p>Intervenção: Tocilizumabe</p> <p>Desfecho primário: Taxa de mortalidade em um mês</p>                                                                                                                                                                                       | <p>Registro inicial: 20/03/2020</p> <p>Início do estudo: 19/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 19/12/2020</p> <p>Finalização: 19/12/2022</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |
| NCT04320615 | Tratamento         | <p>Título: <i>A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia (COVACTA)</i></p> <p>Local de estudo: ND</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase III, paralelo, duplo cego</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes internados com pneumonia por SARS-CoV-2 com desconforto respiratório ou intubados (n=330)</p> <p>Intervenção: Tocilizumabe</p> <p>Comparador(es): Placebo</p> <p>Desfecho primário: óbito, hospitalizado, com ou sem VM ou ECMO, hospitalizado, com ou sem necessidade de O2 suplementar, não hospitalizado</p> | <p>Registro inicial: 20/03/2020</p> <p>Início do estudo: 03/04/2020</p> <p>Avaliação primária: 31/08/2021</p> <p>Finalização: 30/09/2021</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Timeline                                                                                                                                     | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04315480 | Tratamento         | <p>Título: <i>Tocilizumab for SARS-CoV-2 Severe Pneumonitis</i></p> <p>Local de estudo: Itália</p> <p>Tipo de estudo: EC fase II, braço único, aberto</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes internados com pneumonia grave por SARS-CoV-2 (n=30)</p> <p>Intervenção: Tocilizumabe</p> <p>Desfecho primário: deterioração e melhora da função pulmonar</p>                                                                                                                                                                                                                                             | <p>Registro inicial: 19/03/2020</p> <p>Início do estudo: 03/2020</p> <p>Avaliação primária: 04/2020</p> <p>Finalização: 05/2020</p>          | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |
| NCT04322773 | Tratamento         | <p>Título: <i>Anti-il6 Treatment of Serious COVID-19 Disease With Threatening Respiratory Failure (TOCIVID)</i></p> <p>Local de estudo: Dinamarca</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase II, sequencial, aberto</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes internados com pneumonia por SARS-CoV-2 com necessidade de O2 suplementar (n=200)</p> <p>Intervenção: Tocilizumabe IV + tratamento convencional; tocilizumabe SC + tratamento convencional; sarilumabe SC + tratamento convencional</p> <p>Comparador(es): Tratamento convencional</p> <p>Desfecho primário: Tempo para retirada do O2 suplementar</p> | <p>Registro inicial: 26/03/2020</p> <p>Início do estudo: 25/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 01/06/2020</p> <p>Finalização: 01/06/2020</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Timeline                                                                                                                                     | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04306705 | Tratamento         | <p>Título: <i>Tocilizumab vs. CRRT in Management of Cytokine Release Syndrome (CRS) in COVID-19 (TACOS)</i></p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: Coorte retrospectiva</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes adultos (18 a 80 anos) com diagnóstico confirmado de COVID-19 com manifestações respiratórias (n=120)</p> <p>Intervenção: Tocilizumabe + tratamento convencional; Terapia de reposição renal contínua+ tratamento convencional</p> <p>Comparador(es): tratamento convencional</p> <p>Desfecho primário: Proporção de pacientes com normalização da febre e saturação de oxigênio até dia 14</p> | <p>Registro inicial: 13/03/2020</p> <p>Início do estudo: 20/02/2020</p> <p>Avaliação primária: 30/05/2020</p> <p>Finalização: 20/06/2020</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |
| NCT04293887 | Tratamento         | <p>Título: <i>Efficacy and Safety of IFN-<math>\alpha</math>2<math>\beta</math> in the Treatment of Novel Coronavirus Patients</i></p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase I, paralelo, aberto</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de pneumonia por SARS-CoV-2 (n=328)</p> <p>Intervenção: Interferon <math>\alpha</math>1<math>\beta</math></p> <p>Comparador(es): Tratamento convencional</p>                                                                                                                                                        | <p>Registro inicial: 03/03/2020</p> <p>Início do estudo: 01/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 30/05/2020</p>                                | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| 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         | <p>Título: <i>Evaluation of the Efficacy and Safety of Sarilumab in Hospitalized Patients With COVID-19</i></p> <p>Local de estudo: EUA</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase II/III, paralelo, quadruplo-cego</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 grave e crítico (n=400)</p> <p>Intervenção: Sarilumabe em alta dose/ Sarilumabe em baixa dose</p> <p>Comparador (es): Placebo</p> <p>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</p> | <p>Registro inicial: 19/03/2020</p> <p>Início do estudo: 16/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 16/03/2021</p> <p>Finalização: 16/03/2021</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| 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         | <p>Título: <i>Immunoregulatory Therapy for 2019-nCoV</i></p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, cego</p> <p>Participantes: Pacientes com SRAG decorrente de COVID-19 (n=120)</p> <p>Intervenção: Anticorpo anti PD-1 + tratamento convencional; timosina + tratamento convencional</p> <p>Comparador(es): Tratamento convencional</p> <p>Desfecho primário: Evolução de lesão pulmonar</p> | <p>Registro inicial: 13/02/2020</p> <p>Início do estudo: 10/02/2020</p> <p>Avaliação primária: 30/04/2020</p> <p>Finalização: 31/10/2020</p> | Não                     | 2/0                                       | 0/0    |

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

| 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><br>Local de estudo: EUA<br>Tipo de estudo: ECR fase III, paralelo, quadruplo cego<br>Status: Ainda não recrutando<br>Participantes: Pacientes adults com diagnóstico confirmado de COVID-19 grave (n=230)<br>Intervenção: CD24 humano + IgGFcFusionProtein humana + tratamento convencional<br>Comparador(es): Placebo + tratamento convencional<br>Desfecho primário: Melhora no status da doença | Registro inicial: 20/03/2020<br>Início do estudo: 05/2020<br>Avaliação primária: 05/2021<br>Finalização: 05/2022    | Não                     | 2/0                                       | 0/0    |
| NCT04280588 | Tratamento         | Título: <i>Fingolimod in COVID-19</i><br>Local de estudo: China<br>Tipo de estudo: EC, fase II, braço único, aberto<br>Status: Recrutando<br>Participantes: Pacientes adultos, com diagnostico de COVID-19 (n=30)<br>Intervenção: Fingolimod<br>Desfecho primário: Alteração na gravidade de pneumonia em radiografias                                                                                                                                                                        | Registro inicial: 21/02/2020<br>Início do estudo: 22/02/2020<br>Avaliação primária: 07/2020<br>Finalização: 07/2020 | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Timeline                                                                                                                                     | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04261426 | Tratamento         | <p>Título: <i>The Efficacy of Intravenous Immunoglobulin Therapy for Severe 2019-nCoV Infected Pneumonia</i></p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase II/III, paralelo, aberto</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 grave ou crítico (n=80)</p> <p>Intervenção: Imunoglobulina humana + tratamento convencional</p> <p>Comparador(es): Tratamento convencional</p> <p>Desfecho primário: Melhora clínica, evolução de lesão pulmonar</p> | <p>Registro inicial: 07/02/2020</p> <p>Início do estudo: 10/02/2020</p> <p>Avaliação primária: 30/04/2020</p> <p>Finalização: 30/06/2020</p> | Não                     | 3/0                                       | 0/0    |
| NCT04264858 | Tratamento         | <p>Título: <i>Treatment of Acute Severe 2019-nCoV Pneumonia With Immunoglobulin From Cured Patients</i></p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: EC não randomizado, paralelo, aberto</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 grave (n=10)</p> <p>Intervenção: Imunoglobulina de pacientes curados</p> <p>Comparador (es): γ-Globulina</p> <p>Desfecho primário: Tempo para melhora clínica</p>                                                      | <p>Registro inicial: 11/02/2020</p> <p>Início do estudo: 17/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 30/04/2020</p> <p>Finalização: 31/05/2020</p> | Não                     | 4/0                                       | 0/0    |



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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Timeline                                                                                                                                     | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04254874 | Tratamento         | <p>Título: <i>A Prospective/Retrospective, Randomized Controlled Clinical Study of Interferon Atomization in the 2019-nCoV Pneumonia</i></p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: ECR, fase IV, paralelo, cegamento único</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes adultos, com diagnóstico confirmado de COVID-19 com pneumonia (n=100)</p> <p>Intervenção: Cloreto de arbidol + Interferon-<math>\alpha</math>-2b spray + tratamento de suporte sintomático</p> <p>Comparador(es): Cloreto de arbidol + tratamento de suporte sintomático</p> <p>Desfecho primário: Taxa de remissão de doença e tempo para recuperação pulmonar</p> | <p>Registro inicial: 05/02/2020</p> <p>Início do estudo: 01/02/2020</p> <p>Avaliação primária: 01/06/2020</p> <p>Finalização: 01/07/2020</p> | Não                     | 6/0                                       | 0/0    |
| NCT04280224 | Tratamento         | <p>Título: <i>NK Cells Treatment for Novel Coronavirus Pneumonia</i></p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase I, paralelo, aberto</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes adultos (18 a 65 anos), com diagnóstico confirmado de pneumonia por COVID-19 (n=30)</p> <p>Intervenção: Células NK + tratamento convencional</p> <p>Comparador(es): Tratamento convencional</p> <p>Desfecho primário: Melhora dos sintomas clínicos, incluindo</p>                                                                                                                                                                                 | <p>Registro inicial: 21/02/2020</p> <p>Início do estudo: 20/02/2020</p> <p>Avaliação primária: 30/09/2020</p>                                | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| 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         | <p>Título: <i>Colchicine Coronavirus SARS-CoV-2 Trial (COLCORONA) (COVID-19)</i></p> <p>Local de estudo: Canadá</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase III, paralelo, cegamento único</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Adultos (≥ 40 anos) com fatores de risco e diagnóstico confirmado de COVID-19 em tratamento ambulatorial (n=6.000)</p> <p>Intervenção: Colchicina</p> <p>Comparador(es): Placebo</p> <p>Desfecho primário: Número de pacientes que requerem hospitalização por COVID-19</p> | <p>Registro inicial: 26/03/2020</p> <p>Início do estudo: 23/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 09/2020</p> <p>Finalização: 09/2020</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Timeline                                                                                                                                     | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04322565 | Tratamento         | <p>Título: <i>Colchicine Efficacy in COVID-19 Pneumonia</i></p> <p>Local de estudo: Itália</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, aberto</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Adultos com COVID-19 assintomáticos ou oligossintomáticos ou com desconforto respiratório leve e sinais objetivos de acometimento pulmonar (n=100)</p> <p>Intervenção: Colchicina + tratamento convencional</p> <p>Comparador(es): Tratamento convencional</p> <p>Desfecho primário: Melhora clínica e alta hospitalar</p>             | <p>Registro inicial: 26/03/2020</p> <p>Início do estudo: 01/04/2020</p> <p>Avaliação primária: 30/05/2020</p> <p>Finalização: 30/06/2020</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |
| NCT04273529 | Tratamento         | <p>Título: <i>The Efficacy and Safety of Thalidomide in the Adjuvant Treatment of Moderate New Coronavirus (COVID-19) Pneumonia</i></p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, quadruplo-cego</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: Adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 e exames de imagem de tórax com dano pulmonar (n=100)</p> <p>Intervenção: Talidomida</p> <p>Comparador(es): Placebo</p> <p>Desfecho primário: Tempo para recuperação clínica (até 28 dias)</p> | <p>Registro inicial: 18/02/2020</p> <p>Início do estudo: 20/02/2020</p> <p>Avaliação primária: 30/05/2020</p> <p>Finalização: 06/2020</p>    | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| 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><br>Local de estudo: China<br>Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, quadruplo cego<br>Status: Ainda não recrutando<br>Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 e pneumonia em exames de imagem, com insuficiência respiratória (n=40)<br>Intervenção: Talidomida<br>Comparador(es): Placebo<br>Desfecho primário: Tempo para melhora clínica (até 28 dias) | Registro inicial: 18/02/2020<br>Início do estudo: 18/02/2020<br>Avaliação primária: 30/04/2020<br>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><br>Local de estudo: China<br>Tipo de estudo: ECR fase IV, paralelo, cegamento único<br>Status: Recrutando<br>Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 com pneumonia grave (n=100)<br>Intervenção: Metilprednisolona em altas doses (40-80 mg/ dia) + tratamento convencional<br>Comparador(es): Metilprednisolona em baixa dose (<40 mg/ dia) + tratamento convencional                         | Registro inicial: 10/02/2020<br>Início do estudo: 01/02/2020<br>Avaliação primária: 01/06/2020<br>Finalização: 01/07/2020 | Não                     | 3/0                                       | 0/0    |

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| 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         | <p>Título: <i>Glucocorticoid Therapy for Novel Coronavirus Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Failure (Steroids-SARI)</i></p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase II/III, paralelo, aberto</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 com necessidade de UTI e oxigênio terapia (n=80)</p> <p>Intervenção: Metilprednisolona + tratamento convencional</p> <p>Comparador(es): tratamento convencional</p> <p>Desfecho primário: Redução de lesão pulmonar</p> | <p>Registro inicial: 28/01/2020</p> <p>Início do estudo: 26/01/2020</p> <p>Avaliação primária: 25/04/2020</p> <p>Finalização: 25/12/2020</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Timeline                                                                                                                                     | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04273321 | Tratamento         | <p>Título: <i>Efficacy and Safety of Corticosteroids in COVID-19</i></p> <p>Local: China</p> <p>Tipo de estudo: ECR de braço único, aberto</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 internado em enfermaria (n=400)</p> <p>Intervenção: Metilprednisolona</p> <p>Comparador(es): Sem intervenção</p> <p>Desfecho primário: Incidência de falha terapêutica em 14 dias</p>                                                                                                                     | <p>Registro inicial: 18/02/2020</p> <p>Início do estudo: 14/02/2020</p> <p>Avaliação primária: 05/2020</p> <p>Finalização: 05/2020</p>       | Não                     | 1/0                                       | 0/0    |
| NCT04323592 | Tratamento         | <p>Título: <i>Efficacy of Methylprednisolone for Patients With COVID-19 Severe Acute Respiratory Syndrome (MP-C19)</i></p> <p>Local: Itália</p> <p>Tipo de estudo: EC de braço único, aberto</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes adultos com pneumonia bilateral grave por SARS-CoV-2 (n=104)</p> <p>Intervenção: Metilprednisolona + tratamento convencional</p> <p>Comparador(es): Tratamento convencional (controle histórico, sem uso de corticosteroides)</p> <p>Desfecho primário: Óbito, admissão em UTI e necessidade de VM</p> | <p>Registro inicial: 26/03/2020</p> <p>Início do estudo: 23/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 20/05/2020</p> <p>Finalização: 30/05/2020</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| 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><br>Local de estudo: EUA<br>Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, quadruplo cego<br>Status: Ainda não recrutando<br>Participantes: Pacientes adultos com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e sintomas respiratórios com necessidade de oxigênio suplementar (n=200)<br>Intervenção: Losartana<br>Comparador(es): Placebo<br>Desfecho primário: Escore SOFA | Registro inicial: 17/03/2020<br>Início do estudo: 16/003/2020<br>Avaliação primária: 01/03/2021<br>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><br>Local de estudo: EUA<br>Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, quadruplo cego<br>Status: Ainda não recrutando<br>Participantes: Pacientes adultos com infecção confirmada por SARS-CoV-2 (n=478)<br>Intervenção: Losartana<br>Comparador(es): Placebo<br>Desfecho primário: Taxa de admissão hospitalar                                              | Registro inicial: 16/03/2020<br>Início do estudo: 09/02/2020<br>Avaliação primária: 01/04/2021<br>Finalização: 01/04/2021  | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |



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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Timeline                                                                                                                                     | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04318418 | Tratamento         | <p>Título: <i>ACE Inhibitors, Angiotensin II Type-I Receptor Blockers and Severity of COVID-19 (CODIV-ACE)</i></p> <p>Local de estudo: Itália</p> <p>Tipo de estudo: Observacional – caso-controle retrospectivo</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>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)</p> <p>Desfecho primário: Óbito</p> | <p>Registro inicial: 24/03/2020</p> <p>Início do estudo: 23/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 10/04/2020</p> <p>Finalização: 30/04/2020</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |
| NCT04318301 | Tratamento         | <p>Título: <i>Hypertension in Patients Hospitalized With COVID-19 (HT-COVID19)</i></p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: Observacional – caso-controle retrospectivo</p> <p>Status: Ativo, não recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes hipertensos hospitalizados com diagnóstico confirmado de COVID-19 que receberam ou não BRA ou iECA para tratamento de hipertensão (n=275)</p> <p>Desfecho primário: Taxa de mortalidade</p>            | <p>Registro inicial: 23/03/2020</p> <p>Início do estudo: 21/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 28/03/2020</p> <p>Finalização: 30/03/2020</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| 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><br>Local de Estudo: China<br>Tipo de estudo: EC fase III, de braço único, aberto<br>Status: Recrutando<br>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)<br>Intervenção: Citrato de sildenafil<br>Desfecho primário: Taxa de remissão da doença, taxa de evolução para estado crítico; tempo para evolução a estado crítico     | Registro inicial: 11/03/2020<br>Início do estudo: 09/02/2020<br>Avaliação primária: 01/03/2020<br>Finalização: 09/2020    | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |
| NCT04322344 | Tratamento         | Título: <i>Escin in Covid-19 Infection (add-on-COV2)</i><br>Local de estudo: Itália<br>Tipo de estudo: EC não randomizado fase II/III, paralelo, duplo cego<br>Status: Recrutando<br>Participantes: Pacientes adultos (18-75 anos) com diagnóstico confirmado de COVID-19 (n=120)<br>Intervenção: Escinato de sódio + tratamento convencional (antivirais) – pacientes com baixa resposta aos antivirais<br>Comparador(es): Tratamento convencional (antivirais)<br>Desfecho primário: Taxa de mortalidade e status clínico | Registro inicial: 26/03/2020<br>Início do estudo: 23/03/2020<br>Avaliação primária: 30/06/2020<br>Finalização: 30/08/2020 | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Timeline                                                                                                                            | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04311697 | Tratamento         | <p>Título: <i>Intravenous Aivaptadil for COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress</i></p> <p>Local de estudo: EUA, Israel</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase II, crossover, cegamento único</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes adultos com SDRA por SARS-CoV-2 (n=20)</p> <p>Intervenção: Aivaptadil (polipeptídeo intestinal vasoativo) EV seguido de Aivaptadil EV + nebulização em caso de não resposta</p> <p>Comparador(es): Nebulização endotraqueal com Aivaptadil seguido de Aivaptadil EV e por nebulização endotraqueal em caso de não resposta</p> <p>Desfecho primário: mortalidade e pO2</p> | <p>Registro inicial: 17/03/2020</p> <p>Início do estudo: 04/2020</p> <p>Avaliação primária: 08/2020</p> <p>Finalização: 09/2020</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |
| NCT04323514 | Tratamento         | <p>Título: <i>Use of Ascorbic Acid in Patients With COVID 19</i></p> <p>Local de estudo: Itália</p> <p>Tipo de estudo: EC não randomizado, braço único, aberto</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2 (n=500)</p> <p>Intervenção: Vitamina C EV</p> <p>Desfecho primário: Mortalidade intra hospitalar</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <p>Registro inicial: 26/03/2020</p> <p>Início do estudo: 14/02/2020</p> <p>Avaliação primária: 30/09/2020</p>                       | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Timeline                                                                                                                                     | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
|             |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Finalização: 30/09/2020                                                                                                                      |                         |                                           |        |
| NCT04305457 | Tratamento         | <p>Título: <i>Nitric Oxide GasInhalationTherapy for Mild/Moderate COVID-19 (NoCovid)</i></p> <p>Local de estudo: China, EUA, Itália</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, aberto</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19, com febre, FR <math>\geq</math> 24rpm ou tosse à admissão e ventilação espontânea (n=240)</p> <p>Intervenção: Óxido nítrico</p> <p>Comparador(es): Sem uso de gases terapêuticos</p> <p>Desfecho primário: Redução na incidência de casos de COVID-19 que necessitem de intubação e VM</p> | <p>Registro inicial: 12/03/2020</p> <p>Início do estudo: 13/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 01/04/2021</p> <p>Finalização: 01/04/2022</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Timeline                                                                                                                                     | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04290871 | Tratamento         | <p>Título: <i>Nitric Oxide Gas Inhalation for Severe Acute Respiratory Syndrome in COVID-19.</i></p> <p>Local de estudo: China, EUA, Itália</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, triplo cego</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 e SRAG (n=104)</p> <p>Intervenção: Óxido Nítrico</p> <p>Comparador(es): Sem óxido nítrico</p> <p>Desfecho primário: Pacientes sem SRAG em até 14 dias</p>                                                                             | <p>Registro inicial: 02/03/2020</p> <p>Início do estudo: 02/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 01/03/2021</p> <p>Finalização: 01/03/2022</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |
| NCT04312997 | Tratamento         | <p>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></p> <p>Local de estudo: EUA</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, quadruplo cego</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes adultos hospitalizados com diagnóstico confirmado de COVID-19, sem necessidade de O2 suplementar (n=100)</p> <p>Intervenção: Solução Inalatória PUL-042</p> <p>Comparador(es): Solução Salina estéril</p> <p>Desfecho primário: Gravidade de COVID-19</p> | <p>Registro inicial: 18/03/2020</p> <p>Início do estudo: 04/2020</p> <p>Avaliação primária: 09/2020</p> <p>Finalização: 10/2020</p>          | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Timeline                                                                                                                                     | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04312100 | Tratamento         | <p>Título: <i>Sequential Oxygen Therapy Strategy for Patients With COVID-19 (SOTSPC)</i></p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: Observacional – Coorte prospectiva</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes adultos hospitalizados com diagnóstico confirmado de COVID-19 (n=30)</p> <p>Intervenção: Diferentes modalidades de oxigênio terapia de acordo com a gravidade dos casos + tratamento convencional</p> <p>Desfecho primário: Incidência de falência respiratória</p> | <p>Registro inicial: 18/03/2020</p> <p>Início do estudo: 01/02/2020</p> <p>Avaliação primária: 10/2020</p> <p>Finalização: 02/2021</p>       | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |
| NCT04298814 | Tratamento         | <p>Título: <i>Safety Related Factors of Endotracheal Intubation in Patients With Severe Covid-19 Pneumonia</i></p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: Observacional - série de casos</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico de COVID-19 e pneumonia grave com necessidade de IOT urgente (n=120)</p> <p>Intervenção: IOT</p> <p>Desfecho primário: Taxa de sucesso de IOT, taxa de infecção do anestesista</p>                              | <p>Registro inicial: 06/03/2020</p> <p>Início do estudo: 07/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 30/05/2020</p> <p>Finalização: 30/07/2037</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Timeline                                                                                                                                     | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04321096 | Tratamento         | <p>Título: <i>The Impact of Camostat Mesilateon COVID-19 Infection (CamoCO-19)</i></p> <p>Local de estudo: Dinamarca</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase I, paralelo, quadruplo cego</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Adultos hospitalizados por COVID-19 (n=180)</p> <p>Intervenção: Mesilato de camostat</p> <p>Comparador(es): Placebo</p> <p>Desfecho primário: Tempo (dias) para melhora clínica</p>                                                                                                                                 | <p>Registro inicial: 25/03/2020</p> <p>Início do estudo: 31/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 31/12/2020</p> <p>Finalização: 01/05/2021</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |
| NCT04282902 | Tratamento         | <p>Título: <i>A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pirfenidone With Novel Coronavirus Infection</i></p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase III, paralelo, aberto</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Adultos com diagnóstico confirmado de pneumonia por SARS-CoV-2 (n=294)</p> <p>Intervenção: Pirfenidona</p> <p>Comparador(es): Tratamento convencional</p> <p>Desfecho primário: Tamanho da lesão pulmonar, oximetria de pulso, gasometria, alteração na escala de doença pulmonar intersticial</p> | <p>Registro inicial: 25/02/2020</p> <p>Início do estudo: 04/02/2020</p> <p>Avaliação primária: 30/04/2020</p> <p>Finalização: 01/06/2020</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |



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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Timeline                                                                                                                                     | Resultados preliminares                                   | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04261517 | Tratamento         | <p>Título: <i>Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine for Treatment of Pneumonia Caused by 2019-nCoV</i> ( HC-nCoV )</p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase III, paralelo, aberto</p> <p>Status: Completo</p> <p>Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico de pneumonia causada por 2019-nCoV (n=30)</p> <p>Intervenção: Hidroxicloroquina + tratamento convencional</p> <p>Comparador(es): Tratamento convencional</p> <p>Desfecho primário: Taxa de <i>clearance</i> viral e taxa de mortalidade em 2 semanas</p>                              | <p>Registro inicial: 07/02/2020</p> <p>Início do estudo: 06/02/2020</p> <p>Avaliação primária: 31/08/2020</p> <p>Finalização: 31/12/2020</p> | Sim<br>(em chinês<br>10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03) | 11/0                                      | 0/0    |
| NCT04323631 | Tratamento         | <p>Título: <i>Hydroxychloroquine for the Treatment of Patients With Mild to Moderate COVID-19 to Prevent Progression to Severe Infection or Death</i></p> <p>Local de estudo: Israel</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase I, sequencial, aberto</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico de COVID-19 leve, moderada ou assintomática (n=30)</p> <p>Intervenção: Hidroxicloroquina</p> <p>Comparador(es): sem hidroxicloroquina</p> <p>Desfecho primário: Número de pacientes que desenvolvem infecção grave ou evoluem a óbito</p> | <p>Registro inicial: 26/03/2020</p> <p>Início do estudo: 03/2020</p> <p>Avaliação primária: 12/2020</p> <p>Finalização: 12/2020</p>          | Não                                                       | 0/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Timeline                                                                                                                                     | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04315896 | Tratamento         | <p>Título: <i>Hydroxychloroquine Treatment for Severe COVID-19 Pulmonary Infection (HYDRA Trial) (HYDRA)</i></p> <p>Local de estudo: Mexico</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase III, paralelo, duplo cego</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico de COVID-19 grave (n=500)</p> <p>Intervenção: Hidroxicloroquina</p> <p>Comparador(es): Placebo</p> <p>Desfecho primário: avaliação do status clínico por escala de 7 pontos</p>                                                                   | <p>Registro inicial: 20/03/2020</p> <p>Início do estudo: 23/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 31/10/2020</p> <p>Finalização: 22/03/2021</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |
| NCT04321278 | Tratamento         | <p>Título: <i>Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine Associated With Azithromycin in SARS-CoV-2 Virus (Alliance Covid-19 Brasil II)</i></p> <p>Local de estudo: Brasil</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase III, paralelo, aberto</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico provável ou confirmado de COVID-19 grave (n=440)</p> <p>Intervenção: Hidroxicloroquina + Azitromicina</p> <p>Comparador(es): Hidroxicloroquina</p> <p>Desfecho primário: Mortalidade hospitalar por todas as causas</p> | <p>Registro inicial: 25/03/2020</p> <p>Início do estudo: 23/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 30/08/2020</p> <p>Finalização: 30/08/2021</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Timeline                                                                                                                                     | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04322123 | Tratamento         | <p>Título: <i>Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine Associated With Azithromycin in SARS-CoV-2 Virus (Coalition-I)</i></p> <p>Local de estudo: Brasil</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase III, paralelo, aberto</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico provável ou confirmado de COVID-19 internados em enfermarias ou UTI (n=630)</p> <p>Intervenção: Hidroxicloroquina + Azitromicina; hidroxicloroquina</p> <p>Comparador(es): Tratamento onvencional</p> <p>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)</p> | <p>Registro inicial: 26/03/2020</p> <p>Início do estudo: 06/04/2020</p> <p>Avaliação primária: 30/08/2020</p> <p>Finalização: 30/08/2021</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |
| NCT04323527 | Tratamento         | <p>Título: <i>Chloroquine Diphosphate for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Secondaryto SARS-CoV-2 (CloroCOVID19)</i></p> <p>Local de estudo: Brasil</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, quadruplo cego</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes adultos com SARS por SARS-CoV-2 suspeita ou confirmada (n=440)</p> <p>Intervenção: Difosfato de cloroquina em alta ou baixa dose</p>                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>Registro inicial: 26/03/2020</p> <p>Início do estudo: 23/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 31/07/2020</p>                                | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Timeline                                                                                                                              | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
|             |                    | Comparador(es): Placebo<br>Desfecho primário: Mortalidade absoluta no dia 28                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Finalização:<br>31/07/2020                                                                                                            |                         |                                           |        |
| NCT04299152 | Tratamento         | Título: <i>Stem Cell Educator Therapy Treat the Viral Inflammation Caused by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i><br>Local de estudo: China<br>Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, cegamento único (prestados de cuidados)<br>Status: Ainda não recrutando<br>Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico de SARS-CoV-2 com pelo menos um sintoma, sem tratamento prévio (n=20)<br>Intervenção: <i>Stem Cell Educator Therapy</i> (procedimento que permite a administração de células do sistema imune "educadas")<br>Comparador(es): Tratamento de suporte sintomático<br>Desfecho primário: Número de pacientes com COVID-19 que não completaram a terapia (4 semanas) | Registro inicial:<br>06/03/2020<br>Início do estudo:<br>10/04/2020<br>Avaliação primária:<br>09/10/2020<br>Finalização:<br>10/11/2020 | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| 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><br>Local de estudo: Jordânia<br>Tipo de estudo: EC fase I, braço único, aberto<br>Status: Recrutando<br>Participantes: Adultos com diagnóstico de COVID-19 (n=5)<br>Intervenção: Líquido amniótico VI em pacientes em departamentos de emergência e VI e EV para pacientes em UTI<br>Desfecho primário: Melhora de sintomas, eventos adversos medidos por TC de tórax e negativação de RT-PCR | Registro inicial: 18/03/2020<br>Início do estudo: 16/03/2020<br>Avaliação primária: 30/06/2020<br>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><br>Local de estudo: China<br>Tipo de estudo: EC fase II, braço único, aberto<br>Status: Recrutando<br>Participantes: Pacientes adultos (18 - 75 anos) com diagnóstico de COVID-19 com pneumonia grave ou crítica (n=10)<br>Intervenção: Células tronco mesenquimais de cordão umbilical<br>Desfecho primário: Índice de oxigenação (PaO2/FiO2)         | Registro inicial: 13/02/2020<br>Início do estudo: 06/02/2020<br>Avaliação primária: 30/04/2020<br>Finalização: 30/09/2020 | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Timeline                                                                                                                                     | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04302519 | Tratamento         | <p>Título: <i>Novel Coronavirus Induced Severe Pneumonia Treated by Dental Pulp Mesenchymal Stem Cells</i></p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: EC fase I, braço único, aberto</p> <p>Participantes: Pacientes adultos com pneumonia grave decorrente de COVID-19 sem resposta a tratamento (n=24)</p> <p>Intervenção: Células tronco mesenquimais de polpa dentária</p> <p>Desfecho primário: Tempo para desaparecimento de imagem de vidro fosco nos pulmões</p>                                                                                     | <p>Registro inicial: 10/03/2020</p> <p>Início do estudo: 05/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 30/06/2021</p> <p>Finalização: 30/07/2021</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |
| NCT04276987 | Tratamento         | <p>Título: <i>A Pilot Clinical Study on Inhalation of Mesenchymal Stem Cells Exosomes Treating Severe Novel Coronavirus Pneumonia</i></p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: EC fase I, braço único, aberto</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: Adultos (18 - 75 anos) Com diagnóstico confirmado de pneumonia por SARS-CoV-2 grave ou crítica</p> <p>Intervenção: Exosomas de células tronco mesenquimais por via inalatória</p> <p>Desfecho primário: Eventos adversos, eventos adversos graves e tempo para melhora clínica</p> | <p>Registro inicial: 19/02/2020</p> <p>Início do estudo: 15/02/2020</p> <p>Avaliação primária: 31/05/2020</p> <p>Finalização: 31/06/2020</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Timeline                                                                                                                                     | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04288102 | Tratamento         | <p>Título: <i>Treatment With Mesenchymal Stem Cells for Severe Corona Virus Disease 2019</i> (COVID-19)</p> <p>Local de estudo: China</p> <p>Tipo de estudo: ECR fase I/II, paralelo, quadruplo cego</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Adultos com diagnóstico de COVID-19 confirmado e pneumonia associada à insuficiência respiratória (n=60)</p> <p>Intervenção: Células tronco mesenquimais</p> <p>Comparador(es): Placebo</p> <p>Desfecho primário: Tempo de melhora do quadro clínico com base em índice de tratamento clínico crítico</p>                | <p>Registro inicial: 28/02/2020</p> <p>Início do estudo: 05/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 31/12/2020</p> <p>Finalização: 31/12/2021</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |
| NCT04273646 | Tratamento         | <p>Título: <i>Study of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Novel Coronavirus Severe Pneumonia</i></p> <p>Tipo de estudo: ECR, paralelo, open label</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de pneumonia pelo novo coronavírus (n=48)</p> <p>Intervenção: Células tronco mesenquimais de cordão umbilical + tratamento convencional</p> <p>Comparador (es): Placebo + tratamento convencional</p> <p>Desfecho primário: Índice de gravidade de pneumonia e Índice de oxigenação</p> | <p>Registro inicial: 18/02/2020</p> <p>Início do estudo: 16/02/2020</p> <p>Avaliação primária: 06/2020</p> <p>Finalização: 02/2022</p>       | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |



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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Timeline                                                                                                                               | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04315987 | Tratamento         | <p>Título: <i>NestCell® Mesenchymal Stem Cell to Treat Patients With Severe COVID-19 Pneumonia (HOPE)</i></p> <p>Local: Brasil</p> <p>Tipo de estudo: EC fase I, braço único, não randomizado, aberto</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes adultos diagnóstico de COVID-19 e pneumonia (n=24)</p> <p>Intervenção: Células mesenquimais + tratamento convencional</p> <p>Comparador(es): Tratamento convencional</p> <p>Desfecho primário: Desaparecimento de imagens de vidro fosco nos pulmões</p>                                 | <p>Registro inicial: 20/03/2020</p> <p>Início do estudo: 04/2020</p> <p>Avaliação primária: 05/2020</p> <p>Finalização: 06/2020</p>    | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |
| NCT04252118 | Tratamento         | <p>Título: <i>Mesenchymal Stem Cell Treatment for Pneumonia Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus</i></p> <p>Local: China</p> <p>Tipo de estudo: EC fase I, paralelo, não randomizado, aberto</p> <p>Status: Recrutando</p> <p>Participantes: Pacientes com 18 - 70 anos com diagnóstico de COVID-19 e pneumonia (n=20)</p> <p>Intervenção: Células tronco mesenquimais + tratamento convencional</p> <p>Comparador(es): Tratamento convencional</p> <p>Desfecho primário: Tamanho da lesão em radiografias ou tomografias de tórax e eventos adversos</p> | <p>Registro inicial: 05/02/2020</p> <p>Início do estudo: 27/01/2020</p> <p>Avaliação primária: 12/2020</p> <p>Finalização: 12/2021</p> | Não                     | 4/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Timeline                                                                                                                                     | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04319731 | Tratamento         | <p>Título: <i>A Pilot Study of Human Amniotic Fluid for COVID19 Associated Respiratory Failure</i></p> <p>Local de estudo: EUA</p> <p>Tipo de estudo: EC fase I, braço único, aberto</p> <p>Status: Ainda não recrutando</p> <p>Participantes: Adultos hospitalizados com diagnóstico de COVID-19 apresentando sintomatologia (n=10)</p> <p>Intervenção: Líquido amniótico VI em pacientes em departamentos de emergência e VI e EV para pacientes em UTI</p> <p>Desfecho primário: Dias livres de ventilação mecânica e duração de uso de O2 suplementar</p> | <p>Registro inicial: 24/03/2020</p> <p>Início do estudo: 17/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 31/05/2020</p> <p>Finalização: 31/05/2020</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |
| NCT04321421 | Tratamento         | <p>Título: <i>Hyperimmune Plasma for Critical Patients With COVID-19 (COV19-PLASMA)</i></p> <p>Local de estudo: Itália</p> <p>Tipo de estudo: EC braço único, aberto</p> <p>Status: Ativo, não recrutando</p> <p>Participantes: Adultos hospitalizados com diagnóstico de COVID-19 com insuficiência respiratória (n=49)</p> <p>Intervenção: Plasma hiperimune</p> <p>Desfecho primário: Óbito</p>                                                                                                                                                            | <p>Registro inicial: 25/03/2020</p> <p>Início do estudo: 20/03/2020</p> <p>Avaliação primária: 20/03/2021</p> <p>Finalização: 20/03/2021</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| 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><br>Local de estudo: China<br>Tipo de estudo: Observacional - série de casos<br>Status: Recrutando<br>Participantes: Pacientes de qualquer idade que tenham recebido plasma inativado anti-SARS-CoV-2 inativado<br>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<br>Início do estudo: 01/02/2020<br>Avaliação primária: 31/07/2020<br>Finalização: 31/12/2020 | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |
| NCT04323228 | Tratamento         | Título: <i>Anti-inflammatory/Antioxidant Oral Nutrition Supplementation in COVID-19 (ONSCOV19)</i><br>Tipo de estudo: ECR, paralelo, duplo cego<br>Status: Ainda não recrutando<br>Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico de COVID-19 (n=48)<br>Intervenção: suplemento nutricional oral rico em ácido eicosapentanoico, ácido gama-linolênico e antioxidantes<br>Comparador(es): suplemento nutricional oral rico isocalórica e isonitrogenada<br>Desfecho primário: Tamanho da lesão em exames de imagem de tórax e saturação de oxigênio no sangue | Registro inicial: 26/03/2020<br>Início do estudo: 01/04/2020<br>Avaliação primária: 01/10/2020<br>Finalização: 30/10/2021 | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Timeline                                                                                                                  | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04290858 | Tratamento         | Título: <i>Nitric Oxide Gas Inhalation Therapy for Mild/Moderate COVID19 Infection</i> (NoCovid)<br>Local de estudo: China, Itália<br>Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, aberto<br>Status: <b>Retirado</b> (Novo centro coordenador definido)<br>Participantes: Pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19, febre, tosse ou frequência respiratória $\geq 24$ rpm e ventilação espontânea à admissão (n=240)<br>Intervenção: Óxido nítrico inalatório<br>Comparador(es): Tratamento padrão<br>Desfecho primário: Redução na incidência de IOT e VM                                          | Registro inicial: 02/03/2020<br>Início do estudo: 01/03/2020<br>Avaliação primária: 01/03/2021<br>Finalização: 01/02/2022 | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |
| NCT04306393 | Tratamento         | Título: <i>Nitric Oxide Gas Inhalation in Severe Acute Respiratory Syndrome in COVID-19</i> (NOSARSCOVID)<br>Local de estudo: EUA, China, Itália<br>Tipo de estudo: ECR fase II, paralelo, cegamento único<br>Status: <b>Retirado</b> (Novo centro coordenador definido)<br>Participantes: Pacientes adultos internados em UTI, intubados e em uso de ventilação mecânica com diagnóstico confirmado de COVID-19 (n=200)<br>Intervenção: Óxido nítrico inalatório<br>Comparador(es): Cuidados convencionais<br>Desfecho primário: Alterações em oxigenação arterial em 48 horas da entrada no estudo. | Registro inicial: 12/03/2020<br>Início do estudo: 10/03/2020<br>Avaliação primária: 10/03/2021<br>Finalização: 10/03/2022 | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |

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

| Código NCT  | Tipo de Estratégia | Características do Estudo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Timeline                                                                                                                               | Resultados preliminares | Google Acadêmico (Resultados / Elegíveis) | Pubmed |
|-------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|--------|
| NCT04293692 | Tratamento         | <p>Título: <i>Therapy for Pneumonia Patients Infected by 2019 Novel Coronavirus</i></p> <p>Local: China</p> <p>Tipo de estudo: ECR, paralelo, triplo cego</p> <p>Status: <b>Retirado</b> (pacientes foram transferidos de hospital, impedindo a continuidade do estudo)</p> <p>Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico de COVID-19 (n=48)</p> <p>Intervenção: Células tronco mesenquimais de cordão umbilical</p> <p>Comparador(es): Placebo</p> <p>Desfecho primário: Tamanho da lesão em exames de imagem de tórax e saturação de oxigênio no sangue</p> | <p>Registro inicial: 03/03/2020</p> <p>Início do estudo: 24/02/2020</p> <p>Avaliação primária: 05/2020</p> <p>Finalização: 02/2021</p> | Não                     | 0/0                                       | 0/0    |
| NCT04287686 | Tratamento         | <p>Título: <i>Recombinant Human Angiotensin-converting Enzyme 2 (rhACE2) as a Treatment for Patients With COVID-19</i></p> <p>Local: China</p> <p>Tipo de estudo: ECR, paralelo, aberto</p> <p>Status: <b>Retirado</b> (não obteve aprovação do CDE)</p> <p>Participantes: Pacientes adultos com diagnóstico confirmado de COVID-19 (n=24)</p> <p>Intervenção: Enzima conversora de angiotensina-2 recombinante humana + tratamento convencional</p> <p>Comparador(es): tratamento convencional</p>                                                                 | <p>Registro inicial: 27/02/2020</p> <p>Início do estudo: 02/2020</p> <p>Avaliação primária: 04/2020</p> <p>Finalização: 04/2020</p>    | Não                     | 1/0                                       | 0/0    |

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

| 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><br>Fase: NA<br>Status: <b>Retirado</b> (Seguindo novas medidas de controle de infecção governamentais) | Registro inicial:<br>05/02/2020 | Não                     | 2/0                                       | 0/0    |

Legenda: BRA, Bloqueadores de Receptores de Angiotensina; CDE, Center for DrugEvaluation – China; CURB-65: *Confusion, Urea, Respiratory Rate, BloodPressure, 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, *SequentialOrganFailureAssessment 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 TV, 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.

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

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 Yinzhong,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. Virol 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-

| DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19

- 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;

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145247 em 22/07/2021 às 17:20:34

**Mais informações, acesse:  
[saude.gov.br/coronavirus](http://saude.gov.br/coronavirus)**

**CORONAVÍRUS**  
**C O V I D - 1 9**



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



PÁTRIA AMADA  
**BRASIL**  
GOVERNO FEDERAL

### USO DA CLOROQUINA COMO TERAPIA ADJUVANTE NO TRATAMENTO DE FORMAS GRAVES DA COVID-19

NOTA ORIENTATIVA  
17/2020

COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2. Os sintomas mais comuns são: febre, tosse seca e dificuldade para respirar, os quais aparecem gradualmente e geralmente são leves. A transmissão costuma ocorrer no contato com infectados, por meio de secreções, como gotículas de saliva.

Mais informações: <http://www.coronavirus.pr.gov.br/Campanha#>

### CONSIDERAÇÕES INICIAIS

De acordo com a **NOTA INFORMATIVA Nº 6/2020-DAF/SCTIE/MS**, de 01/04/2020, o Ministério da Saúde disponibilizará para uso, **em casos confirmados e a critério médico**, o medicamento **cloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves da COVID-19, em pacientes hospitalizados, sem que outras medidas de suporte sejam preteridas em seu favor.**

A medida adotada pelo Ministério da Saúde considera que não existe outro tratamento específico eficaz disponível até o momento. Importante ressaltar que há dezenas de estudos clínicos nacionais e internacionais em andamento, avaliando a eficácia e segurança de cloroquina/hidroxicloroquina para infecção por COVID-19, bem como outros medicamentos, e, portanto, **essa medida poderá ser modificada a qualquer momento**, a depender de novas evidências científicas.

Os eventos adversos relatados a longo prazo devido ao uso da cloroquina incluem retinopatia e distúrbios cardiovasculares. Considera-se que o uso de cloroquina ou de hidroxicloroquina pode ser seguro, embora, a janela terapêutica (margem entre a dose terapêutica e dose tóxica) seja estreita (Touret, 2020, UptoDate). O seu uso deve, portanto, estar sujeito a regras estritas, e **a automedicação é contra-indicada.**

### INDICAÇÕES NA TERAPIA ADJUVANTE NAS FORMAS GRAVES

Conforme definido pelo Ministério da Saúde na **NOTA INFORMATIVA Nº 5/2020-DAF/SCTIE/MS**, de 27/03/2020:

#### SITUAÇÃO CLÍNICA

- Pacientes hospitalizados com formas graves da COVID-19: dispnéia, frequência respiratória  $\geq 30/\text{min}$ ,  $\text{SpO}_2 \leq 93\%$ ,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  e/ou infiltração pulmonar  $> 50\%$  dentro das 24 a 48 hs.
- Casos críticos da COVID-19: falência respiratória, choque séptico e/ou disfunção de múltiplos órgãos.

### RECOMENDAÇÃO

- CLOROQUINA: 3 comp. de 150 mg 2x/dia no 1º dia (900 mg de dose de ataque) seguido de 3 comp. 150 mg 1x/dia no 2º, 3º, 4º e 5º dias (450 mg/dia).

\* Para pacientes abaixo de 60 Kg, fazer ajuste de dose para 7,5mg/Kg de peso.

### OU

- HIDROXICLOROQUINA: 1 comp. 400 mg 2x/dia no 1º dia (800 mg dose de ataque), seguido de 1 comp. 400 mg 1x/dia no 2º, 3º, 4º e 5º dias (400 mg/dia).

### OBSERVAÇÕES IMPORTANTES

- A escolha da antibioticoterapia ficará a critério da equipe médica do hospital, de acordo com as recomendações da comissão de infecção hospitalar local.
- Realizar ECG (eletrocardiograma) 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%.

### DISTRIBUIÇÃO DO MEDICAMENTO CLOROQUINA 150 MG NO PARANÁ

O CEMEPAR – Centro de Medicamentos do Paraná é a unidade da SESA PR que receberá do Ministério da Saúde o medicamento Cloroquina 150 mg e realizará a distribuição às 22 Regionais de Saúde (RS).

As RS serão responsáveis pelo fornecimento do medicamento aos hospitais. Deverão realizar o gerenciamento do medicamento (entrada, saída e solicitação) por meio do sistema informatizado de Gestão Hospitalar e Ambulatorial (GSUS), conforme fluxo descrito abaixo:

- 1) O CEMEPAR enviará o medicamento para as Centrais de Abastecimento Farmacêutico (CAF) das RS.
- 2) A CAF deverá registrar a movimentação do estoque do medicamento (entrada, saída e solicitação) no sistema informatizado GSUS.
- 3) A CAF deverá distribuir o medicamento aos hospitais de referência de sua região, previamente definidos pela DGS/SESA e conforme orientação do CEMEPAR.
- 4) Esses hospitais deverão comunicar às CAF das RS quando houver dispensação do



medicamento, informando nome do paciente, CPF e quantidade, conforme Anexo I, bem como solicitar a reposição da quantidade dispensada.

5) A CAF deverá também distribuir o medicamento para o Setor de Epidemiologia da sua Regional de Saúde, que será responsável pelo fornecimento aos hospitais nos períodos em que a mesma estiver fechada.

6) Caberá também ao Setor de Epidemiologia o atendimento aos hospitais que não receberam inicialmente estoque do medicamento, mediante apresentação de receituário médico contendo a identificação do hospital, nome do paciente, CPF e a quantidade do medicamento.

7) O Setor de Epidemiologia deverá comunicar à CAF quando houver saída do medicamento, entregando o receituário médico que foi atendido, bem como solicitar a reposição da quantidade distribuída.

8) A CAF deverá enviar ao CEMEPAR semanalmente, toda sexta-feira, as planilhas recebidas de forma consolidada para o e-mail [medicamento.gsus@sesa.pr.gov.br](mailto:medicamento.gsus@sesa.pr.gov.br) com a descrição do assunto: COVID-19/ CLOROQUINA.

9) A CAF da RS solicitará reposição do medicamento ao CEMEPAR via GSUS.

## REFERÊNCIAS

Nota informativa nº 6/2020-DAF/SCTIE/MS de 01 de abril de 2020 – Uso da Cloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves do COVID-19.

## CONTATOS:

Telefone: 41 9 9117 3500 | Telefone: 0800-644 4414 | WhatsApp: 41 3330 4414

Editada em 02/04/2020.







Ministério da Saúde  
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde  
Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos

NOTA INFORMATIVA Nº 5/2020-DAF/SCTIE/MS

1. **ASSUNTO**

1.1. Uso da Cloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves do COVID-19.

2. **JUSTIFICATIVA**

2.1. Considerando a pandemia ocasionada pelo novo coronavírus humano (COVID-2019) declarada pela OMS e a situação epidemiológica brasileira (WHO, 2020a);

2.2. Considerando a inexistência de terapias farmacológicas e imunobiológicos específicos para COVID-19 e a taxa de letalidade da doença em indivíduos de idade avançada em razão da insuficiência de alternativas terapêuticas para essa população em específico (BRASIL, 2020a);

2.3. Considerando as publicações recentes com dados preliminares sobre o uso da cloroquina e hidroxiclороquina em pacientes com COVID-19 (Chatre, 2020, Touret, 2020; Gautret, 2020; Riera, 2020);

2.4. Considerando que o uso de cloroquina é um tratamento de baixo custo, de fácil acesso e também facilmente administrada;

2.5. Considerando a capacidade nacional de produção de cloroquina pelos laboratórios públicos brasileiros em larga escala e da capacidade de abastecimento desse medicamento a nível estadual e municipal, este Ministério informa que:

2.6. A cloroquina e o seu análogo hidroxiclороquina são fármacos derivados da 4-aminoquinolonas, que clinicamente são indicados para o tratamento das doenças artrite reumatoide e artrite reumatoide juvenil (inflamação crônica das articulações), lúpus eritematoso sistêmico e discoide, condições dermatológicas provocadas ou agravadas pela luz solar e malária. A apresentação farmacêutica da cloroquina varia entre 50mg a 150mg, enquanto a da hidroxiclороquina é de 400mg. Ambos são fármacos administrados pela via oral ou injetável, no caso da cloroquina, podendo se distribuir extensamente pelos tecidos. São metabolizados pelo complexo de isoenzimas CYP do fígado e possuem meia-vida de eliminação por volta de 60 dias (cloroquina) e 50 dias (hidroxiclороquina) com depuração predominantemente renal. Os resíduos desses fármacos podem perdurar semanas ou meses no organismo (Micromedex e FTN, 2010).

2.7. Algumas publicações científicas internacionais têm sugerido que esses fármacos podem inibir a replicação de SARS COV, por meio da glicosilação terminal da Enzima Conversora de Angiotensina 2, produzida pelos vasos pulmonares, que pode afetar negativamente a ligação vírus receptor (Al Bari, 2017 e Savarino 2006). Com relação ao SARS COV 2, Gautret e colaboradores demonstraram que após 6 dias de tratamento com hidroxiclороquina (e hidroxiclороquina em associação com azitromicina), 70% dos pacientes estava sem detecção viral em relação ao grupo controle, o que em caráter preliminar, pode sugerir um potencial efeito antiviral no coronavírus humano. Em uma recente revisão sistemática rápida foi observado o efeito da cloroquina na inibição da infecção viral por meio do aumento do pH endossômico, permitindo assim a fusão viral/celular. Ademais, também foi observado que esse medicamento contribuiu para a prevenção da disseminação do vírus em culturas celulares. Os modelos animais incluídos nesta revisão mostraram que a cloroquina e hidroxiclороquina podem interromper a infecção viral. (Paho, 2020).

2.8. Os eventos adversos relatados a longo prazo devido ao uso da cloroquina incluem retinopatia e distúrbios cardiovasculares. Considera-se que o uso de cloroquina ou de hidroxiclороquina pode ser seguro, embora, a janela terapêutica (margem entre a dose terapêutica e dose tóxica) seja estreita (Touret, 2020, UptoDate). O seu uso deve, portanto, estar sujeito a regras estritas, e **automedicação é contra-indicada**.

2.9. Neste sentido, com base na Lei n. 13.979 de 06 de fevereiro de 2020, na Medida Provisória n. 926 e Decreto n. 10.282, ambos datados, a posteriori, 20 de março de 2020, que alteram a Lei já publicada, o Ministério da Saúde do Brasil disponibilizará para uso, a critério médico, o medicamento **cloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves, em pacientes hospitalizados, sem que outras medidas de suporte sejam preteridas em seu favor**. A presente medida considera que não existe outro tratamento específico eficaz disponível até o momento. Importante ressaltar que há dezenas de estudos clínicos nacionais e internacionais em andamento, avaliando a eficácia e segurança de cloroquina/hidroxicloroquina para infecção por COVID-19, bem como outros medicamentos, e, portanto, **essa medida poderá ser modificada a qualquer momento**, a depender de novas evidências científicas.

### 3. INDICAÇÕES NA TERAPIA ADJUVANTE NAS FORMAS GRAVES

| Situação clínica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Recomendação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Considerações                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Pacientes hospitalizados com formas graves da COVID-19*</b></p> <p><b>Casos críticos da COVID-19**</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p><b>Difosfato de Cloroquina:</b></p> <p>3 comp. de 150mg 2x/dia no 1º dia (900mg de dose de ataque) seguido de 3 comp. 150 mg 1x/dia no 2º, 3º, 4º e 5º dias (450mg/dia)</p> <p><b>OU</b></p> <p><b>Hidroxicloroquina:</b></p> <p>1 comp. 400mg 2x/dia no 1º dia (800mg dose de ataque), seguido de 1 comp. 400 mg 1x/dia no 2º, 3º, 4º e 5º dias (400mg/dia)</p> | <p>Verifique o eletrocardiograma (ECG) antes do início, risco de prolongamento do intervalo QT. O risco é maior em pacientes em uso de outros agentes prolongadores do intervalo QT. Manter monitoramento do ECG nos dias subsequentes</p> |
| <p><b>*Dispneia, frequência respiratória <math>\geq 30/\text{min}</math>, <math>\text{SpO}_2 \leq 93\%</math>, <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 &lt; 300</math> e/ou infiltração pulmonar <math>&gt; 50\%</math> dentro das 24 a 48 horas</b></p> <p><b>**Falência respiratória, choque séptico e/ou disfunção de múltiplos órgãos</b></p> <p><b>*** Para pacientes abaixo de 60 kg, fazer ajuste de 7,5 mg/kg de peso.</b></p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                            |

**OBS: A escolha da antibioticoterapia ficará a critério da equipe médica do hospital, de acordo com as recomendações da comissão de infecção hospitalar local.**

### 4. OBSERVAÇÕES IMPORTANTES

4.1. 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.

4.2. Na presença de insuficiência renal ou insuficiência hepática graves, reduzir a dose de cloroquina para 50%.

## 5. CRITÉRIOS PARA A PRIMEIRA DISTRIBUIÇÃO DA CLOROQUINA NA REDE SUS:

5.1. Com o aumento dos casos da COVID-19 e a velocidade de transmissão do coronavírus no Brasil, projeta-se para a primeira distribuição um quantitativo calculado com base no número de casos notificados no último boletim oficial do MS (25/03/2020) e um estoque de reserva. Portanto, o quantitativo enviado a cada estado e Distrito Federal, será suficiente para atender de imediato os pacientes hospitalizados e para o pronto atendimento de novos casos.

5.2. Fator embalagem do difosfato de cloroquina - caixa com 500 comprimidos. Cada paciente receberá 2 blister c/ 10 comprimidos, para evitar fracionamento. Nenhuma UF receberá menos de 4 caixas (2.000 comprimidos).

5.3. O medicamento será distribuído pelo Ministério da Saúde às Secretarias Estaduais de Saúde, que realizarão o envio aos hospitais de referência de sua região.

5.4. A primeira distribuição será iniciada em 27 de março de 2020.

SANDRA DE CASTRO BARROS

Diretora do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos  
DAF/SCTIE

DENIZAR VIANNA DE ARAÚJO

Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde  
SCTIE

## REFERÊNCIAS

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Coordenação de Evidências e Informações Estratégicas para Gestão em Saúde. Revisão Sistemática Rápida sobre alternativas terapêuticas para coronavírus humano. Brasília, 2020.

[Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers YM](#). Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature. [Drug Saf](#). 2018 Oct;41(10):919-931.

Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020. In Press 17 March 2020 – DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.

Micromedex [Internet]. IBM Watson Health, Micromedex drug reference – Hydroxychloroquine sulfate. [Acesso em 21 mar 2020]. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true>

PAHO.COVID-19: Chloroquine and hydroxychloroquine research. Institutional communication. Pan American health Organization. Updated March 19th, 2020.

Riera R, Pacheco RL. Hidroxicloroquina e cloroquina para infecção por COVID-19. Revisão sistemática rápida. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/03/21/rapid-review-hidroxicloroquina-covid19/>. Acessado em: [21 mar 2020]

Savarino A, Bounavoglia C, Norelli S, Di Trani L, Cassone A. Potential therapies for coronaviruses. Expert Opin Ther Pat. 2006;16(9):1269–88.

Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. Antiviral Res. 2020. Published online March 5, 2020. DOI:10.1016/j.antiviral.2020.104762.

Uptodate [Internet]. Wolters Kluwer, drug reference – Chloroquine Phosphate. [Acesso em 21 mar 2020]. Available from: <https://www.uptodate.com/>

Uptodate [Internet]. Wolters Kluwer, drug reference – Hydroxychloroquine sulfate. [Acesso em 21 mar 2020]. Available from: <https://www.uptodate.com/>

World Health Organization. Medication Without Harm - Global Patient Safety Challenge on Medication Safety. Geneva: World Health Organization, 2017. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)

World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>>

Brasília, 27 de março de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Sandra de Castro Barros, Diretor(a) do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos**, em 27/03/2020, às 10:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.saude.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0014167392** e o código CRC **68C5CA15**.

### RECOMENDAÇÕES FRENTE À NOTA INFORMATIVA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS - ORIENTAÇÕES PARA MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19

NOTA ORIENTATIVA  
37/2020

COVID-19 é uma doença infecciosa causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2. Os sintomas mais comuns são: febre, tosse seca e dificuldade para respirar, os quais aparecem gradualmente e geralmente são leves. A transmissão costuma ocorrer no contato com infectados, por meio de secreções, como gotículas de saliva ou contato indireto com superfícies contaminadas.

Mais informações: <http://www.coronavirus.pr.gov.br/Campanha#>

### CONSIDERAÇÕES SOBRE USO DE ANTIMALÁRICO NO TRATAMENTO DA COVID-19

Considerando que até o momento não existem evidências científicas que possibilitem a indicação de terapia farmacológica específica para a COVID-19 e considerando:

- **As Recomendações da Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade para a Atenção Primária em Saúde durante a Pandemia de COVID-19, atualizada em 23 de maio de 2020**, cuja síntese é: “não há evidências suficientes para se indicar a utilização de hidroxicloroquina, cloroquina ou azitromicina, isoladamente ou em associações, no tratamento de pessoas com COVID-19. Podendo seu uso, inclusive, estar associado a mais efeitos adversos.”;
- **As Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da COVID-19 - Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, com apoio de Hospital Moinho de Ventos, Hospital Alemão Oswaldo Cruz e Hospital Sírio-Libanês de 18 de maio de 2020**, cujas recomendações são: “Recomendação 1: Sugerimos não utilizar hidroxicloroquina ou cloroquina de rotina no tratamento da COVID-19; Recomendação 2: Sugerimos não utilizar a combinação de hidroxicloroquina ou cloroquina e azitromicina de rotina no tratamento da COVID-19”; e ainda com a seguinte conclusão: “Até o momento, não há intervenções farmacológicas com efetividade e segurança comprovada que justifique seu uso de rotina no tratamento da COVID-19, devendo os pacientes serem tratados preferencialmente no contexto de pesquisa clínica.”;
- **O Parecer Científico da Sociedade Brasileira de Imunologia sobre a utilização da Cloroquina/Hidroxicloroquina para o tratamento da COVID-19, de 18 de maio de 2020**, cuja recomendação é: “baseados nas evidências atuais que avaliaram a utilização da hidroxicloroquina para a terapêutica da COVID-19, a Sociedade Brasileira de Imunologia conclui que ainda é precoce a recomendação de uso deste medicamento na COVID-19, visto que diferentes estudos mostram não haver benefícios para os pacientes que utilizaram hidroxicloroquina. Além disto, trata-se de um medicamento com efeitos adversos graves que devem ser levados em consideração.”;
- O estudo científico publicado em **The BMJ**, em **14 de maio de 2020**, intitulado **Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial**, que não demonstrou benefícios no uso de



hidroxicloroquina no tratamento de COVID-19 em pacientes hospitalizados e demonstrou mais efeitos adversos no grupo que recebeu o tratamento;

- O estudo científico publicado em **The Lancet**, em **22 de maio de 2020**, intitulado **Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis**, que envolveu a análise de 96.032 pacientes em hospitais nos 5 continentes, e concluiu que não houve benefício do uso de hidroxicloroquina ou cloroquina, quando usados isoladamente ou com um macrolídeo (ex. azitromicina), nos pacientes com COVID-19. Cada um desses esquemas medicamentosos foi associado ainda à diminuição da sobrevida hospitalar e a um aumento da frequência de arritmias ventriculares quando usado no tratamento do COVID-19;
- Que após a publicação do estudo acima mencionado a **Organização Mundial de Saúde** optou pela **suspensão dos testes com cloroquina e hidroxicloroquina** no estudo denominado **Solidariedade**, tendo em vista aspectos relacionados à segurança do tratamento;

**O Comitê de Operações de Emergência - COE estadual não recomenda o uso de Cloroquina ou Hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19, considerando que até o momento as evidências não comprovaram benefícios aos pacientes e apontaram riscos importantes relacionados aos efeitos adversos.**

### NOTA INFORMATIVA DO MINISTÉRIO DA SAÚDE Nº 09/2020 COM ORIENTAÇÕES PARA O MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19

O Ministério da Saúde publicou a Nota Informativa nº 09/2020, de 20 de maio de 2020, com Orientações para o Manuseio Medicamentoso Precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19 (Anexo I).

Considerando os itens 12 e 13 da Nota Informativa:

*12. Considerando que a prescrição de todo e qualquer medicamento é prerrogativa do médico, e que o tratamento do paciente portador de COVID-19 deve ser baseado na autonomia do médico e na valorização da relação médico paciente que deve ser a mais próxima possível, com o objetivo de oferecer o melhor tratamento disponível no momento;*

*13. Considerando que o Conselho Federal de Medicina recentemente propôs a consideração da prescrição de cloroquina e hidroxicloroquina pelos médicos, em condições excepcionais, mediante o livre consentimento esclarecido do paciente, para o tratamento da COVID-19 (PROCESSO-CONSULTA CFM nº 8/2020 – PARECER CFM nº 4/2020).*

Considerando ainda que a SESA Paraná recebeu do Ministério da Saúde o medicamento Cloroquina 150 mg, será estabelecido pela SESA Paraná o fluxo de distribuição do medicamento às Regionais de Saúde e municípios do Paraná. A quantidade a ser enviada dependerá de solicitação formal do município e estará condicionada ao número de casos notificados, ao estoque disponível





# CORONAVÍRUS (COVID-19)



no CEMEPAR e ao abastecimento realizado pelo Ministério da Saúde.

## REFERÊNCIAS

**Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da COVID-19.** Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. 18 de maio de 2020. Disponível em

<<https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/125/2020/05/97a9b85bc883622481e642a4714063027e35084002b20f7c48851d05bc3e20e4.pdf>>

Mandeep R Mehra, Sapan S Desai, Frank Ruschitzka, Amit N Patel. **Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis.** The Lancet. May 22, 2020. Disponível em <[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31180-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31180-6/fulltext)>

Ministério da Saúde. Nota informativa nº 9/2020-SE/GAB/MS de 20 de maio de 2020 – **Orientações para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes com Diagnóstico da COVID-19.**

Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade. **Recomendações da SBMFC para a APS durante a Pandemia de COVID-19.** 1ª Edição revisada. 23 de maio de 2020. Disponível em: <<https://www.sbmfc.org.br/noticias/recomendacoes-da-sbmfc-para-a-aps-durante-a-pandemia-de-covid-19/>>

Sociedade Brasileira de Imunologia. **Parecer Científico da Sociedade Brasileira de Imunologia sobre a utilização da Cloroquina/Hidroxicloroquina para o tratamento da COVID-19.** 18 de maio de 2020. Disponível em: <<https://sbi.org.br/2020/05/18/parecer-da-sociedade-brasileira-de-imunologia-sobre-a-utilizacao-da-cloroquina-hidroxicloroquina-para-o-tratamento-da-covid-19/>>

TANG, Wei; CAO, Zhujun; HAN, Mingfeng; et al. **Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial.** BMJ 2020;369:m1849. Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1849>>.

## CONTATOS:

Telefone: 41 9 9117 3500 | Telefone: 0800-644 4414 | WhatsApp: 41 3330 4414

Editada em 27/05/2020.



# CORONAVÍRUS

## (COVID-19)



### ANEXO I - NOTA INFORMATIVA MINISTÉRIO DA SAÚDE Nº 09/2020 COM ORIENTAÇÕES PARA O MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19



Ministério da Saúde  
Secretaria Executiva  
Gabinete da Secretaria Executiva

NOTA INFORMATIVA Nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS

## **ORIENTAÇÕES PARA MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19**

### **ASSUNTO**

Orientações para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19.

### **INTRODUÇÃO**

1. Considerando que cabe ao Ministério da Saúde acompanhar, controlar e avaliar as ações e os serviços de saúde, respeitadas as competências estaduais e municipais, nos termos da Constituição Federal e da Lei nº 8080, de 19 de setembro de 1990;
2. Considerando que até o momento não existem evidências científicas robustas que possibilitem a indicação de terapia farmacológica específica para a COVID-19;
3. Considerando que a manutenção do acompanhamento da comunidade científica dos resultados de estudos com medicamentos é de extrema relevância para atualizar periodicamente as orientações para o tratamento da COVID-19, que existem muitos medicamentos em teste, com muitos resultados sendo divulgados diariamente, e vários destes medicamentos têm sido promissores em testes de laboratório e por observação clínica, mesmo com muitos ensaios clínicos ainda em análise;
4. Considerando que alguns Estados, Municípios e hospitais da rede privada já estabeleceram protocolos próprios de uso da cloroquina e da hidroxicloroquina para tratamento da COVID-19;
5. Considerando a necessidade de uniformização da informação para os profissionais da saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde;
6. Considerando a existência de diversos estudos sobre o uso da cloroquina e hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19;
7. Considerando a larga experiência do uso da cloroquina e da hidroxicloroquina no tratamento de outras doenças infecciosas e de doenças crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde, e que não existe, até o momento, outro tratamento eficaz disponível para a COVID-19;
8. Considerando a necessidade de orientar o uso da cloroquina e da hidroxicloroquina no âmbito do Sistema Único de Saúde pelos profissionais médicos;
9. Considerando a necessidade de orientar o uso de fármacos no tratamento precoce da COVID-19 no âmbito do Sistema Único de Saúde pelos médicos;
10. Considerando a necessidade de reforçar que a auto prescrição dos medicamentos aqui orientados pode resultar em prejuízos à saúde e/ou redução da oferta para pessoas com indicação precisa para o seu uso;
11. Considerando a necessidade de avaliação dos pacientes através de anamnese, exame físico e exames complementares nos equipamentos de saúde do Sistema Único de Saúde;
12. Considerando que a prescrição de todo e qualquer medicamento é prerrogativa do médico, e que o tratamento do paciente portador de COVID-19 deve ser baseado na autonomia do médico e na valorização da relação médico-paciente que deve ser a mais próxima possível, com o objetivo de oferecer o melhor tratamento disponível no momento; e
13. Considerando que o Conselho Federal de Medicina recentemente propôs a consideração da prescrição de cloroquina e hidroxicloroquina pelos

médicos, em condições excepcionais, mediante o livre consentimento esclarecido do paciente, para o tratamento da COVID-19 (PROCESSO-CONSULTA CFM nº 8/2020 – PARECER CFM Nº 4/2020).

14. O Ministério da Saúde, com o objetivo de ampliar o acesso dos pacientes a tratamento medicamentoso no âmbito do SUS, publica as seguintes orientações para tratamento medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico de COVID-19.

#### CLASSIFICAÇÃO DO SINAIS E SINTOMAS:

| SINAIS E SINTOMAS LEVES                                                                                                                                                                                              | SINAIS E SINTOMAS MODERADOS                                                                                                                                                                                                                                                                                    | SINAIS DE GRAVIDADE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Anosmia</li> <li>Ageusia</li> <li>Coriza</li> <li>Diarreia</li> <li>Dor abdominal</li> <li>Febre</li> <li>Mialgia</li> <li>Tosse</li> <li>Fadiga</li> <li>Cefaleia</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tosse persistente + febre persistente diária ou</li> <li>Tosse persistente + piora progressiva de outro sintoma relacionado a COVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) ou</li> <li>Pelo menos um dos sintomas acima + presença de fator de risco</li> </ul> | <p>Síndrome Respiratória Aguda Grave – Síndrome Gripal que apresente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dispneia/desconforto respiratório persistente no Tórax</li> <li>OU pressão persistente no Tórax</li> <li>OU saturação de O<sub>2</sub> menor que 95% em ar ambiente</li> <li>OU coloração azulada de lábios ou rosto</li> </ul> |

#### ORIENTAÇÃO DE TRATAMENTO CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DOS SINAIS E SINTOMAS:

| Orientação para prescrição em PACIENTES ADULTOS | FASE 1<br>1º AO 5º DIA DO INÍCIO DOS SINTOMAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | FASE 2<br>6º AO 14º DIA DO INÍCIO DOS SINTOMAS | FASE 3<br>APÓS 14º DIA DO INÍCIO DOS SINTOMAS |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>SINAIS E SINTOMAS LEVES</b>                  | <p><b>Difosfato de Cloroquina</b><br/>D1: 500mg 12/12h (300mg de cloroquina base)<br/>D2 ao D5: 500mg 24/24h (300mg de cloroquina base)<br/>+<br/><b>Azitromicina</b><br/>500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p> <p>Ou</p> <p><b>Sulfato de Hidroxicloroquina</b><br/>D1: 400mg 12/12h<br/>D2 ao D5: 400mg 24/24h<br/>+<br/><b>Azitromicina</b><br/>500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p> |                                                | <b>Prescrever medicamento sintomático</b>     |

| Orientação para prescrição em PACIENTES ADULTOS | FASE 1<br>1º AO 5º DIA DO INÍCIO DOS SINTOMAS                                                                                           | FASE 2<br>6º AO 14º DIA DO INÍCIO DOS SINTOMAS | FASE 3<br>APÓS 14º DIA DO INÍCIO DOS SINTOMAS |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                 | <p><b>Considerar a Internação Hospitalar</b><br/>- Afastar outras causas de gravidade<br/>- Avaliar presença de infecção bacteriana</p> |                                                |                                               |

|                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |     |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| <b>SINAIS E SINTOMAS MODERADOS</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Considerar imunoglobina humana</li> <li>- Considerar anticoagulação</li> <li>- Considerar corticoterapia</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                               |     |
|                                    | <p><b>Difosfato de Cloroquina</b><br/> D1: 500mg 12/12h (300mg de cloroquina base)<br/> D2 ao D5: 500mg 24/24h (300mg de cloroquina base)<br/> +<br/> <b>Azitromicina</b><br/> 500mg 1x ao dia, durante 5 dias<br/> Ou<br/> <b>Sulfato de Hidroxicloroquina</b><br/> D1: 400mg 12/12h<br/> D2 ao D5: 400mg 24/24h<br/> +<br/> <b>Azitromicina</b><br/> 500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p> | -x- |

| <b>Orientação para prescrição em PACIENTES ADULTOS</b> | <b>FASE 1<br/>1º AO 5º DIA DO INÍCIO DOS SINTOMAS</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>FASE 2<br/>6º AO 14º DIA DO INÍCIO DOS SINTOMAS</b> | <b>FASE 3<br/>APÓS 14º DIA DO INÍCIO DOS SINTOMAS</b> |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>SINAIS E SINTOMAS GRAVES</b>                        | <p><b>Internação Hospitalar</b><br/> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Afastar outras causas de gravidade</li> <li>- Avaliar presença de infecção bacteriana</li> <li>- Considerar imunoglobina humana</li> <li>- Considerar anticoagulação</li> <li>- Considerar pulsoterapia com corticóide</li> </ul> <p><b>Sulfato de Hidroxicloroquina</b><br/> D1: 400mg 12/12h<br/> D2 ao D5: 400mg 24/24h<br/> +<br/> <b>Azitromicina</b><br/> 500mg 1x ao dia, durante 5 dias</p> </p> |                                                        |                                                       |

## ANEXO A - TERMO DE CIÊNCIA E CONSENTIMENTO

### NOTAS

1. Apesar de serem medicações utilizadas em diversos protocolos e de possuírem atividade in vitro demonstrada contra o coronavírus, ainda não há meta-análises de ensaios clínicos multicêntricos, controlados, cegos e randomizados que comprovem o benefício inequívoco dessas medicações para o tratamento da COVID-19. Assim, fica a critério do médico a prescrição, sendo necessária também a vontade declarada do paciente, conforme Anexo A - Termo de Ciência e Consentimento.
2. O uso das medicações está condicionado à avaliação médica, com realização de anamnese, exame físico e exames complementares, em Unidade de Saúde.
3. Os critérios clínicos para início do tratamento em qualquer fase da doença não excluem a necessidade de confirmação laboratorial e radiológica.
4. São contra-indicações absolutas ao uso da Hidroxicloroquina: gravidez, retinopatia/maculopatia secundária ao uso do fármaco já diagnosticada, hipersensibilidade ao fármaco, miastenia grave.
5. Não há necessidade de ajuste da dose de hidroxicloroquina para insuficiência renal (somente se a taxa de filtração glomerular for menor que 15) ou insuficiência hepática.
6. O risco de retinopatia é menor com o uso da hidroxicloroquina.
7. Não coadministrar hidroxicloroquina com amiodarona e flecainida. Há interação moderada da hidroxicloroquina com: digoxina (monitorar), ivabradina e propafenona, etexilato de dabigatрана (reduzir dose de 220

mg para 110 mg), edoxabana (reduzir dose de 60 mg para 30 mg). Há interação leve com verapamil (diminuir dose) e ranolazina.

8. Em crianças, dar sempre prioridade ao uso de hidroxicloroquina pelo risco de toxicidade da cloroquina.
9. Cloroquina deve ser usada com precaução em portadores de doenças cardíacas, hepáticas ou renais, hematóporfria e doenças mentais.
10. Cloroquina deve ser evitada em associação com: clorpromazina, clindamicina, estreptomicina, gentamicina, heparina, indometacina, tiroxina, isoniazida e digitálicos.
11. Para pacientes adultos hospitalizados e com sinais de gravidade, considerar anticoagulação e pulsoterapia com corticóide. Antes do primeiro pulso de corticoterapia, realizar profilaxia anti-helmíntica.
12. Para pacientes com sinais e sintomas moderados, considerar anticoagulação profilática se a oximetria estiver abaixo de 95% ou na presença de qualquer sinal ou sintoma respiratório (tosse, dispneia etc.) quando não for possível realizar a oximetria.
13. Para pacientes hospitalizados, observar e iniciar o tratamento precoce para pneumonia nosocomial, conforme protocolo da Comissão de Controle de Infecções Hospitalares (CCIH) local.
14. Nos pacientes com deficiência ou presunção de deficiência de vitamina D, considerar a reposição conforme necessidade clínica.
15. Investigar e tratar anemia.
16. Zinco – Para pacientes adultos, considerar a administração de sulfato de zinco concomitante ao tratamento com cloroquina/hidroxicloroquina + azitromicina.
17. Monitorar o uso de anti-coagulantes.
18. Exames laboratoriais de relevância na COVID-19: hemograma completo, TP, TTPA, proteína C-reativa (de preferência ultra sensível), AST (TGO), ALT (TGP), Gama-GT, creatinina, uréia, glicemia, ferritina, D-dímero, DHL, troponina, CK-MB, vitamina D, íons (Na/K/Ca/Mg), RT-PCR SARS-Cov-2, sorologia ELISA IGM IGG para SARS-Cov-2, teste molecular rápido para coronavírus.
19. Exames complementares de relevância na COVID-19: Eletrocardiograma e Tomografia Computadorizada de TÓRAX.
20. A Sociedade Brasileira de Cardiologia recomenda a realização de Eletrocardiograma no primeiro, terceiro e quinto dias do tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina com associação eventual com azitromicina.
21. Cada comprimido de Difosfato de Cloroquina de 250 mg equivale a 150 mg de cloroquina base. A dose diária máxima de cloroquina base não deve exceder 25mg/Kg.

## REFERÊNCIAS:

1. BERTSIAS, George K; TEKTONIDOU, Maria; AMOURA, Zahir; et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 71(11), 2012, p. 1771–1782. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3465859/>
2. BOWLING, Brad. *Kanski Oftalmologia Clínica. Uma abordagem sistêmica*. 8ª edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016, p. 853.
3. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Guia de Vigilância Epidemiológica. Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. Vigilância Integrada de Síndromes Respiratórias Agudas Doença pelo Coronavírus 2019, Influenza e outros vírus respiratórios (03/04/2020). Brasília, Distrito Federal: Ministério da Saúde, 2020, p. 8.
4. BROWNING, David J. "Pharmacology of Chloroquine and Hydroxychloroquine". In: BROWNING, David J. *Hydroxychloroquine and Chloroquine Retinopathy*. New York, NY: Springer, 2014, p. 35-63. Internet, [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4939-0597-3\\_2#citeas](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4939-0597-3_2#citeas)
5. CARLUCCI, Philip; AHUJA, Tania; PETRILLI, Christopher M.; et al. Hydroxychloroquine and azithromycin plus zinc vs hydroxychloroquine and azithromycin alone: outcomes in hospitalized COVID-19 patients. medRxiv preprint, publicado em maio – online. Internet,



<https://doi.org/10.1101/2020.05.02.20080036>

6. CHAUHAN, A. & TIKOO, A. The enigma of the clandestine association between chloroquine and HIV-1 infection. HIV Medicine, vol. 16(10), 2015, p.585-590. Internet, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hiv.12295>
7. CHEN, Jun; LIU, Danping; LIU, Ping; et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). Journal of Zhejiang University, issue 2, 2020, p. 215-219. Internet, <http://www.zjujournals.com/med/EN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>
8. CHEN, Zhaowei; HU, Jijia; ZHANG, Zongwei; et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv preprint, Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040758v3>
9. CHINA. MULTICENTER COLLABORATION GROUP OF DEPARTMENT OF SCIENCE AND TECHNOLOGY OF GUANGDONG PROVINCE AND HEALTH COMMISSION OF GUANGDONG PROVINCE FOR CHLOROQUINE IN THE TREATMENT OF NOVEL CORONAVIRUS PNEUMONIA. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi, vol. 43 (3), 2020, p. 185-8. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164085/>
10. COLSON, Philippe; ROLAIN, Jean-Marc; LAGIER, Jean-Christophe; et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. International Journal of Antimicrobial Agents, vol. 55 (4), 2020, 105932. Internet, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>
11. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Processo-Consulta CFM nº 8/2020 – Parecer CFM nº 4/2020. Tratamento de pacientes portadores de COVID-19 com cloroquina e hidroxiclороquina. Internet, <http://www.saude.mppr.mp.br/arquivos/File/Corona/CFM/6.pdf>
12. CORTEGIANI, Andrea; INGOGLIA, Julia; IPPOLITO, Mariachiara; et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. Journal of Critical Care, vol. 57, 2020, p. 279-283. Internet, <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
13. CZUPPON, Peter; DÉBARRE, Florence; GONÇALVES, Antonio; et al. Predicted success of prophylactic antiviral therapy to block or delay SARS-CoV-2 infection depends on the targeted mechanism. medRxiv preprint, publicado em maio – online. Internet, <https://doi.org/10.1101/2020.05.07.20092965>
14. DAVIDO, Benjamin; LANSAMAN, Thiebaud; BESSIS, Simon; et al. Hydroxychloroquine plus azithromycin: a potential interest in reducing in-hospital morbidity due to COVID-19 pneumonia (HI-ZY-COVID)? medRxiv preprint, publicado em maio – online. Internet, <https://doi.org/10.1101/2020.05.05.20088757>
15. DEVAUX, Christian A; ROLAIN, Jean-Marc; COLSON, Philippe; RAOULT, Didier. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? International Journal of Antimicrobial Agents, publicado em março – online, 2020, 105938. Internet, <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105938>
16. DIVALA, Titus H.; MUNGWIRA, Randy G.; MAWINDO, Patrícia M.; et al. A Randomized, Controlled Clinical Trial of Chloroquine as Chemoprophylaxis or Intermittent Preventive Therapy to Prevent Malaria in Pregnancy in Malawi. Lancet Infectious Diseases, vol. 18 (10), 2018, p. 1097-1107. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6217965/>
17. DONATELLI, Isabella; CAMPITELLI, Laura; DI TRANI, Livia; et al. Characterization of H5N2 influenza viruses from Italian poultry. Journal of General Virology, vol. 82 (3), 2001, p. 623-30. Internet, <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-82-3-623>
18. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. COVID-19: chloroquine and hydroxychloroquine only to be used in clinical trials or emergency use programmes. Publicado em abril – online. Internet, <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-chloroquine-hydroxychloroquine-only-be-used-clinical-trials-emergency-use-programmes>
19. FERNANDES, Tadeu Fernando. Suplementação de Nutrientes. Boletim da Sociedade de Pediatria de São Paulo – SPSP, nº 5, 2019, p.4-5. Internet, <https://www.spsp.org.br/site/asp/boletins/AtualizeA4N5.pdf>



20. FRANCO, Lori; FOLI, Andrea; GROFF, Antonella; et al. Optimal suppression of HIV replication by low-dose hydroxyurea through the combination of antiviral and cytostatic ('virostatic') mechanisms. AIDS, Vol. 19 (11), 2005; p. 1173-81. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15990570/>
21. FREITAS, Daniella Cabral de; GODOY, Henrique; SILVEIRA, Sergio Antônio Dias da. Protocolo Manejo Clínico COVID-19. Material de Apresentação da Prevent Senior. Internet, <https://static.poder360.com.br/2020/04/protocolo-Prevent-Senior-tratamento-covid-19.pdf>
22. FRIE, Kerstin & GBINIGIE, Kome. Chloroquine and hydroxychloroquine: Current evidence for their effectiveness in treating COVID-19. The Centre for Evidence-Based Medicine. University of Oxford, 2020. Internet, <https://www.cebm.net/covid-19/chloroquine-and-hydroxychloroquine-current-evidence-for-their-effectiveness-in-treating-covid-19/>
23. GAO, Jianjun; TIAN, Zhenxue; YANG, Xu. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Bioscience Trends, vol. 14 (1), 2020, p. 72-73. Internet: <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>
24. GAUTRET Philippe; LAGIER, Jean-Christophe; PAROLA, Philippe; et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents, publicado em março - online, 2020. Internet, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996?via%3Dihub>
25. GORDON, David E.; JANG, Gwendolyn; BOUHADDOU, Mehdi; et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. Nature, publicado em março - online, 2020. Internet, [https://www.nature.com/articles/s41586-020-2286-9\\_reference.pdf](https://www.nature.com/articles/s41586-020-2286-9_reference.pdf)
26. HOSPITAL ALEMÃO OSWALDO CRUZ. Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de Hospitalização e Complicações Respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de Infecção pelo (COVID-19). Ensaio Clínico. Internet, <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-3cbs3w/>
27. HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Manejo Novo Coronavírus (COVID-19). Material de Apresentação do Hospital Israelita Albert Einstein. Internet, <https://medicalsuite.einstein.br/pratica-medica/Documentos%20Doencas%20Epidemicas/Manejo-de-casos-suspeitos-de-sindrome-respiratoria-pelo-COVID-19.pdf>
28. HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN. Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine Associated With Azithromycin in SARS-CoV2 Virus (Coalition Covid-19 Brasil II). Clinical Trials. Internet, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04321278?term=HYDROXYCHLOROQUINE&cntry=BR&draw=2&rank=3>
29. HUANG, Mingxing; LI, Man; XIAO, Fei; et al. Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19. medRxiv preprint, publicado em maio - online, 2020. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.26.20081059v1>
30. JONES, Gareth; WILLETT, Peter; GLEN, Robert C.; et al. Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. Journal of Molecular Biology, vol. 267 (3), 1997, p. 727-48. Internet, <https://doi.org/10.1006/jmbi.1996.0897>
31. JOSHI, Shashank R.; BUTALA, N; PATWARDHAN, Madura; et al. Low cost anti- retroviral options: chloroquine based ARV regimen combined with hydroxyurea and lamivudine: a new economical triple therapy. The Journal of the Association of Physicians of India, vol 52, 2004, p. 597-598. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15645995/>
32. KAAPOR, Krishan Mohan & KAAPOR, Aanandita. Role of Chloroquine and Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19 Infection- A Systematic Literature Review. medRxiv preprint, publicado em março, 2020. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.24.20042366v1>
33. KEYAERTS, Els; LI, Sandra; VIJGEN, Leen, et al. Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. Antimicrobial agents and Chemotherapy, vol. 53 (8), 2009, p. 3416-3421. Internet, <https://aac.asm.org/content/53/8/3416>
34. KEYAERTS, Els; VIJGEN, Leen, MAES, Piet; et al. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. Biochemical

- and Biophysical Research Communications, vol. 323, 2004, p. 264–68. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15351731/>
35. KWIEK, Jesse J.; HAYSTEAD, Tymotheny A. J.; RUDOLPH, Johannes. Kinetic mechanism of quinone oxidoreductase 2 and its inhibition by the antimalarial quinolines. *Biochemistry*, vol. 43 (15), 2004, p. 4538–4547. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15078100/>
  36. LALLOO, David G; SHINGADIA, Delane; BELL, David J. UK malaria treatment guidelines 2016. *Journal of Infection*, vol. 72 (6), 2016, p. 635–649. Internet, [https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453\(16\)00047-5/pdf](https://www.journalofinfection.com/article/S0163-4453(16)00047-5/pdf)
  37. LIU, Jia; CAO, Ruiyuan; XU, Mingyue; et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery*, vol. 6 (1), 2020, p. 16. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32194981/>
  38. LIU, Wenzhong & LI, Hualan. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv*, publicado em abril – online, 2020. Internet, [https://chemrxiv.org/articles/COVID-19\\_Disease\\_ORF8\\_and\\_Surface\\_Glycoprotein\\_Inhibit\\_Heme\\_Metabolism\\_by\\_Binding\\_to\\_Porphyrin/11938173](https://chemrxiv.org/articles/COVID-19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173)
  39. LOPES, Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga; OLIVEIRA, Gláucia Maria Moraes de; RIBEIRO, Antônio Luiz Pinho. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Telemedicina na Cardiologia – 2019. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, publicado online, 2019. Internet, <http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/aop/2019/aop-diretriz-telemedicina-portugues.pdf>
  40. MAHASE, Elisabeth. Covid-19: what treatments are being investigated? *British Medical Journal*, vol. 368, 2020, m1252. Internet, <https://doi.org/10.1136/bmj.m1252>
  41. MEMBRILLO DE NOVALES, Francisco Javier; RAMÍREZ-OLIVENCIA, Germán; ESTÉBANEZ, Miriam; et al. Early hydroxychloroquine is associated with an increase of survival in COVID-19 patients: an observational study. *Preprints*, 2020. Internet, <https://www.preprints.org/manuscript/202005.0057/v1>
  42. MILLER, Douglas K & LENARD, John. Antihistaminics, local anesthetics, and other amines as antiviral agents. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 78 (6), 1981, p. 3605–09. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6115382/>
  43. MILLION, Mathieu; LAGIER, Jean-Christophe; GAUTRET, Philippe; et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Medicine and Infectious Disease*, publicado em maio – online, 2020. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387409/>
  44. OLOFSSON, Sigvard; KUMLIN, Urban; DIMOCK, Ken; et al. Avian influenza and sialic acid receptors: more than meets the eye? *Lancet Infectious Diseases*, vol. 5 (3), 2005, p. 184–88. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15766653/>
  45. PATON, N. I. & ABOULHAB, J. Hydroxychloroquine, hydroxyurea and didanosine as initial therapy for HIV-infected patients with low viral load: safety, efficacy and resistance profile after 144 weeks. *HIV Medicine*, vol. 6, 2005, p. 13–20. Internet, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1468-1293.2005.00259.x>
  46. POON, Liona C.; YANG, Huixia; KAPUR, Anil; et al. Global Interim Guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: Information for healthcare professionals. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, publicado em abril – online, 2020. Internet, <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.13156>
  47. RIOU, Bruno; BARRIOT, Patrick; RIMAILHO, Alain; et al. Treatment of Severe Chloroquine Poisoning. *The New England Journal of Medicine*, vol. 318 (1), 1988, p. 1–6. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3336379>
  48. RONGHUA, Jin; WU, Zhong. A prospective, open-label, multiple-center study for the efficacy of chloroquine phosphate in patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Chinese Clinical Trial Registry*, 2020. Internet, <http://www.chictr.org.cn/historyversionpuben.aspx?regno=ChiCTR2000031204>

49. RUFATTI, Amelia; TONELLO, Marta; HOXHA, Ariela; et al. Effect of Additional Treatments Combined with Conventional Therapies in Pregnant Patients with High-Risk Antiphospholipid Syndrome: A Multicentre Study. *Thrombosis and Haemostasis*, vol. 118 (4), 2018, p. 639–646. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29490410/>
50. SAHRAEI, Zahra; SHABANI, Minoosh; SHOKOUNI, Shervin; et al. Aminoquinolines Against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Chloroquine or Hydroxychloroquine. *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 55 (4), 2020, 105945. Internet, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32194152/>
51. SANDERS, James M.; MONOGUE, Marguerite L.; JODLOWSKI, Thomasz Z.; et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *JAMA*, vol. 323 (18), 2020, p. 1824–1836. Internet, <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727>
52. SAVARINO, Adrea; BOELAERT, John R.; CASSONE, Antonio; et al. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 3(11), 2003, pp.722-727. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7128816/>
53. SAVARINO, Adrea; DI TRANI, Livia; DONATELLI, Isabella; et al. New insights into the antiviral effects of chloroquine. *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 6 (2), 2006, p. 67-69. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129107/>
54. SAVARINO, Adrea; LUCIA, Mothanje B.; RASTRELLI, Elena; et al. Anti-HIV effects of chloroquine: inhibition of viral particle glycosylation and synergism with protease inhibitors. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, vol. 35 (3), 1996, p. 223–32. Internet, [https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2004/03010/Anti\\_HIV\\_Effects\\_of\\_Chloroquine\\_Inhibition\\_of.2.aspx](https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2004/03010/Anti_HIV_Effects_of_Chloroquine_Inhibition_of.2.aspx)
55. SHIBATA, Motohiro; AOKI, Hiizu; TSURUMI, Tatsuya; et al. Mechanism of uncoating of influenza B virus in MDCK cells: action of chloroquine. *Journal of General Virology*, vol. 64 (5), 1983, p. 1149–56. Internet, <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-64-5-1149>
56. SILVA, Adriana P. R.; VITOLO, Márcia Regina; ZARA, Luis Fabrício; et al. Effects of zinc supplementation on 1- to 5-year old children. *Jornal de Pediatria*, vol. 82 (3), 2006, p. 227-231. Internet, [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572006000300013&script=sci\\_arttext&tlng=en](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572006000300013&script=sci_arttext&tlng=en)
57. SINGH, Awadhesh Kumar; SINGH, Akriti; SHAIK, Altamash, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, vol. 14(3), 2020, p. 241-246. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102587/>
58. SMITH, E. Reed; KLEIN-SCHWARTZ, Wendy. Are 1–2 dangerous? Chloroquine and hydroxychloroquine exposure in toddlers. *The Journal of Emergency Medicine*, vol. 28 (4), 2005, p. 437– 443. Internet, [https://www.jem-journal.com/article/S0736-4679\(05\)00030-2/fulltext](https://www.jem-journal.com/article/S0736-4679(05)00030-2/fulltext)
59. TANG, Wei; CAO, Zhujun; HAN, Mingfeng; et al. Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID–19: an open-label, randomized, controlled trial. *medRxiv preprint*, maio, 2020. Internet, <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1849>
60. TINKU, Joseph (organizador). *International Pulmologist's Consensus On COVID-19 – 2nd Edition*, 22 de abril 2020. Internet, [https://www.saudedafamilia.org/coronavirus/artigos/international\\_pulmonologists\\_consensus.pdf](https://www.saudedafamilia.org/coronavirus/artigos/international_pulmonologists_consensus.pdf)
61. VINCENT, Martin J.; BERGERON, Eric; BENJANNET Suzanne; et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology Journal*, vol. 2 (1), 2005, p. 69.
62. WANG, Manli; CAO, Ruiyuan; ZHANG, Leike; et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, vol. 30, 2020, p. 269–271. Internet, <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0>
63. WU, Chaomin; CHEN, Xiaoyan; CAI, Yanping; et al. Risk Factor Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, china. *JAMA Internal Medicine*, 13 de março online, 2020. Internet, <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>

64. YAO, Xueting; YE, Fei; ZHANG, Miao; et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clinical Infectious Disease, publicado em março - online, 2020, ciaa 237. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108130/>
65. YU, Bo; WANG, Dao Wen; LI, Chenze. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19. medRxiv preprint. Internet, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20073379v1>
66. ZAHN, Zahng. Therapeutic effect of hydroxychloroquine on novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Chinese Clinical Trial Registry. Publicado em abril - online, 2020. Internet, <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=48880>
67. ZHAO, Xiaouxuan; JIANG, Yuepeng; ZHAO, Yang; et al. Analysis of the susceptibility to COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, publicado em abril - online, 2020, p. 1-12. Internet, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7178925/>

Brasília, 20 de maio de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Mayra Isabel Correia Pinheiro, Secretário(a) de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde**, em 20/05/2020, às 20:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cleusa Rodrigues da Silveira Bernardo, Secretário(a) de Atenção Especializada à Saúde, Substituto(a)**, em 20/05/2020, às 20:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Robson Santos da Silva, Secretário(a) Especial de Saúde Indígena**, em 20/05/2020, às 20:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Daniela de Carvalho Ribeiro, Secretário(a) de Atenção Primária à Saúde, Substituto(a)**, em 20/05/2020, às 20:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vania Cristina Canuto Santos, Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Substituto(a)**, em 20/05/2020, às 21:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Wanderson Kleber de Oliveira, Secretário(a) de Vigilância em Saúde**, em 20/05/2020, às 22:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Antônio Elcio Franco Filho, Secretário-Executivo, Substituto**, em 20/05/2020, às 23:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.saude.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0014934763** e o código CRC **9DF7CA1E**.



## ANEXO A – MODELO DE TERMO DE CIÊNCIA E CONSENTIMENTO

### Termo de Ciência e Consentimento

#### *Hidroxicloroquina/Cloroquina em associação com Azitromicina para COVID 19*

---

#### DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

---

Fui devidamente informado(a), em linguagem clara e objetiva pelo(a) médico(a), de que as avaliações médicas ou laboratoriais revelaram possibilidade ou comprovação de diagnóstico:

#### **COVID 19 causada pelo coronavírus SARS-COV-2**

E com base neste diagnóstico me foi orientado o seguinte tratamento/procedimento:

#### **Cloroquina ou Hidroxicloroquina em associação com Azitromicina**

---

#### OS PROCEDIMENTOS, SEUS BENEFÍCIOS, RISCOS E ALTERNATIVAS

---

Fui devidamente informado(a), em linguagem clara e objetiva pelo(a) médico(a), que:

1. A cloroquina e a hidroxicloroquina são medicamentos disponíveis há muitos anos para a prevenção e tratamento da malária e também para o tratamento de algumas doenças reumáticas como artrite reumatoide e lúpus. Investigadores chineses demonstraram a capacidade dessas drogas de inibir a replicação do coronavírus em laboratório (*in vitro*). Um estudo francês mostrou que a eliminação do coronavírus da garganta de portadores da COVID-19 se deu de forma mais rápida com a utilização da combinação de hidroxicloroquina e o antibiótico azitromicina, quando comparados a pacientes que não usaram as drogas. Entretanto, não há, até o momento, estudos suficientes para garantir certeza de melhora clínica dos pacientes com COVID-19 quando tratados com cloroquina ou hidroxicloroquina;
2. A Cloroquina e a hidroxicloroquina podem causar efeitos colaterais como redução dos glóbulos brancos, disfunção do fígado, disfunção cardíaca e arritmias, e alterações visuais por danos na retina.

Compreendi, portanto, que não existe garantia de resultados positivos para a COVID-19 e que o medicamento proposto pode inclusive apresentar efeitos colaterais;

Estou ciente de que o tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associada à azitromicina pode causar os efeitos colaterais descritos acima e outros menos graves ou menos frequentes, os quais podem levar à disfunção de órgãos, ao prolongamento da internação, à incapacidade temporária ou permanente e até ao óbito.

Também fui informado(a) que, independente do uso da cloroquina ou hidroxiclороquina associada à azitromicina, será mantido o tratamento padrão e comprovadamente benéfico para minha situação, que pode incluir medidas de suporte da respiração e oxigenação, ventilação mecânica, drogas para sustentar a pressão e fortalecer o coração, hemodiálise e antibióticos, entre outras terapias oferecidas a pacientes que estão criticamente doentes.

### AUTORIZAÇÃO DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL

Por livre iniciativa, aceito correr os riscos supramencionados e dou permissão/autorização voluntária para que os medicamentos sejam utilizados da forma como foi exposto no presente termo;

Esta autorização é dada ao(à) médico(a) abaixo identificado(a), bem como ao(s) seu(s) assistente(s) e/ou outro(s) profissional(is) por ele selecionado(s);

Tive a oportunidade de esclarecer todas as minhas dúvidas relativas ao(s) procedimento(s), após ter lido e compreendido todas as informações deste documento, antes de sua assinatura;

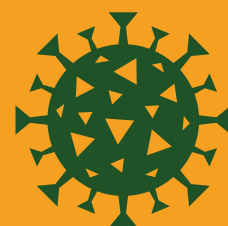
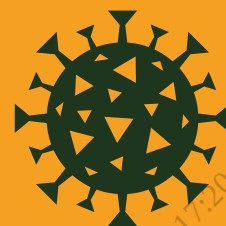
Apesar de ter entendido as explicações que me foram prestadas, de terem sido esclarecidas todas as dúvidas e estando plenamente satisfeito(a) com as informações recebidas, reservo-me o direito de revogar este consentimento antes que o(s) procedimento(s), objeto deste documento, se realize(m).

|                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>_____, ____ de _____ : ____ (hh:min)</p> <p><input type="checkbox"/> Paciente <input type="checkbox"/> Responsável</p> <p><b>Nome:</b> _____</p> <p><b>Assinatura:</b> _____</p> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

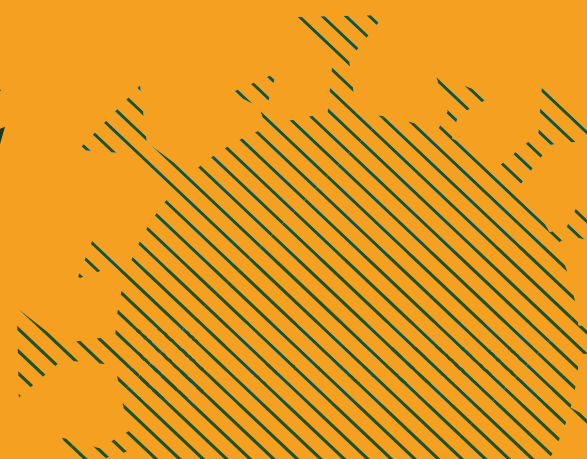
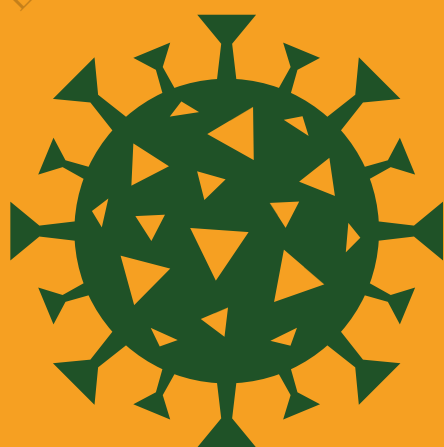
### DECLARAÇÃO DO MÉDICO RESPONSÁVEL

**CONFIRMO** que expliquei detalhadamente para o(a) paciente e/ou seu(s) familiar(es), ou responsável(eis), o propósito, os benefícios, os riscos e as alternativas para o tratamento(s) /procedimento(s) acima descritos, respondendo às perguntas formuladas pelos mesmos, e esclarecendo que o consentimento que agora é concedido e firmado poderá ser revogado a qualquer momento antes do procedimento. De acordo com o meu entendimento, o paciente ou seu responsável, está em condições de compreender o que lhes foi informado.

|                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>_____, ____ de _____ de 20____ : ____ (hh:min)</p> <p><b>Nome do Médico:</b> _____ <b>CRM:</b> _____</p> <p><b>Assinatura:</b> _____</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|



# **ORIENTAÇÕES SOBRE A INTUBAÇÃO OROTRAQUEAL EM PACIENTES COM COVID-19**



Exportado do Sistema Único de Registro de Profissionais - Protocolo 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145247 em 22/07/2021 às 17:20:36



# CORONAVÍRUS COVID - 19

## COORDENAÇÃO

**Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho**

- HC/FMUSP

## ELABORAÇÃO

**Augusto Key Karazawa Takaschima**

Médico anesthesiologista

- Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA)

**Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho**

Médico intensivista e pneumologista

- HC/FMUSP

**Claudia Lutke**

Médica anesthesiologista

- Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA)
- Escola Paulista de Medicina/Unifesp

**Claudia Marquez Simões**

Médica anesthesiologista

- Hospital Sirio Libanes (HSL)
- HC/FMUSP

**Flávia Ribeiro Machado**

Médica intensivista

- AMIB
- Escola Paulista de Medicina/Unifesp (professora)

**Hélio Penna Guimarães**

Médico intensivista e emergencista

- ABRAEME (presidente)
- Hospital Israelita Albert Einstein (Departamento de Pacientes Graves)

**Jorge Luis Valiatti**

Médico intensivista

- AMIB
- Complexo Hospitalar da Fundação Padre Albino (UNIFIPA) - Catanduva/SP

**José Luiz Gomes do Amaral**

Médico anesthesiologista

- APM (presidente)

**Luiz Antonio dos Santos Diego**

Médico anesthesiologista

- Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA)

**Suzana Lobo**

Médica intensivista

- AMIB (presidente)

**Viviane Cordeiro Veiga**

Médica intensivista

- AMIB
- BP - A Beneficência Portuguesa de São Paulo

## ORGANIZAÇÃO

**Ávila Teixeira Vidal**

- DGITIS/SCTIE/MS

**Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho**

- HC/FMUSP

**Clementina Corah Lucas Prado**

- DGITIS/SCTIE/MS

**Maicon Falavigna**

- HMV
- IATS

**Vania Cristina Canuto Santos**

- DGITIS/SCTIE/MS

# CONTEXTUALIZAÇÃO

Entre 10% e 15% dos pacientes com COVID-19 necessitam de internação em terapia intensiva por insuficiência respiratória aguda determinada por pneumonia viral. Tais pacientes geralmente apresentam aumento da frequência respiratória ( $f > 24/\text{minuto}$ ) e hipoxemia ( $\text{SpO}_2 < 90\%$  em ar ambiente). A oxigenioterapia é um dos pilares do tratamento desta condição clínica. Em parte destes casos, o paciente criticamente enfermo com COVID-19 é incapaz de manter níveis adequados de ventilação a despeito do uso de medidas não invasivas. Para esses pacientes faz-se necessário o uso de ventilação mecânica invasiva para assegurar adequada oxigenação aos tecidos, na vigência de pneumopatia grave pelo SARS-Cov2.

O presente documento é aplicável a serviços de saúde, públicos ou privados, que prestam atendimento a pacientes com COVID-19 que demandam uso de ventilação mecânica invasiva, seja no contexto de terapia intensiva ou não. Esse protocolo objetiva orientar a prática clínica, visando promover processo ágil de intubação orotraqueal (IOT) e otimização do uso de medicamentos sedativos e de bloqueadores neuromusculares, visando segurança e adequada assistência ao paciente. Em um contexto de emergência de saúde pública, no qual não se pode assegurar que não haverá indisponibilidade pontual de determinadas drogas, optamos nesse protocolo por descrever diferentes alternativas de manejo, devendo ser utilizadas as medicações conforme a ordem proposta, dada sua disponibilidade.

As recomendações aqui contidas foram adaptadas a partir de diretrizes nacionais e internacionais recentes, com contextualização para o cenário brasileiro, com a participação de representantes do Ministério da Saúde, de sociedades médicas, de hospitais de excelência e de universidades.

Exportado do Sistema Único de Registro de Documentos - SUDOC - Protocolo 04-028902/2021 - Documento 145247 em 22/07/2021 às 17:20:36

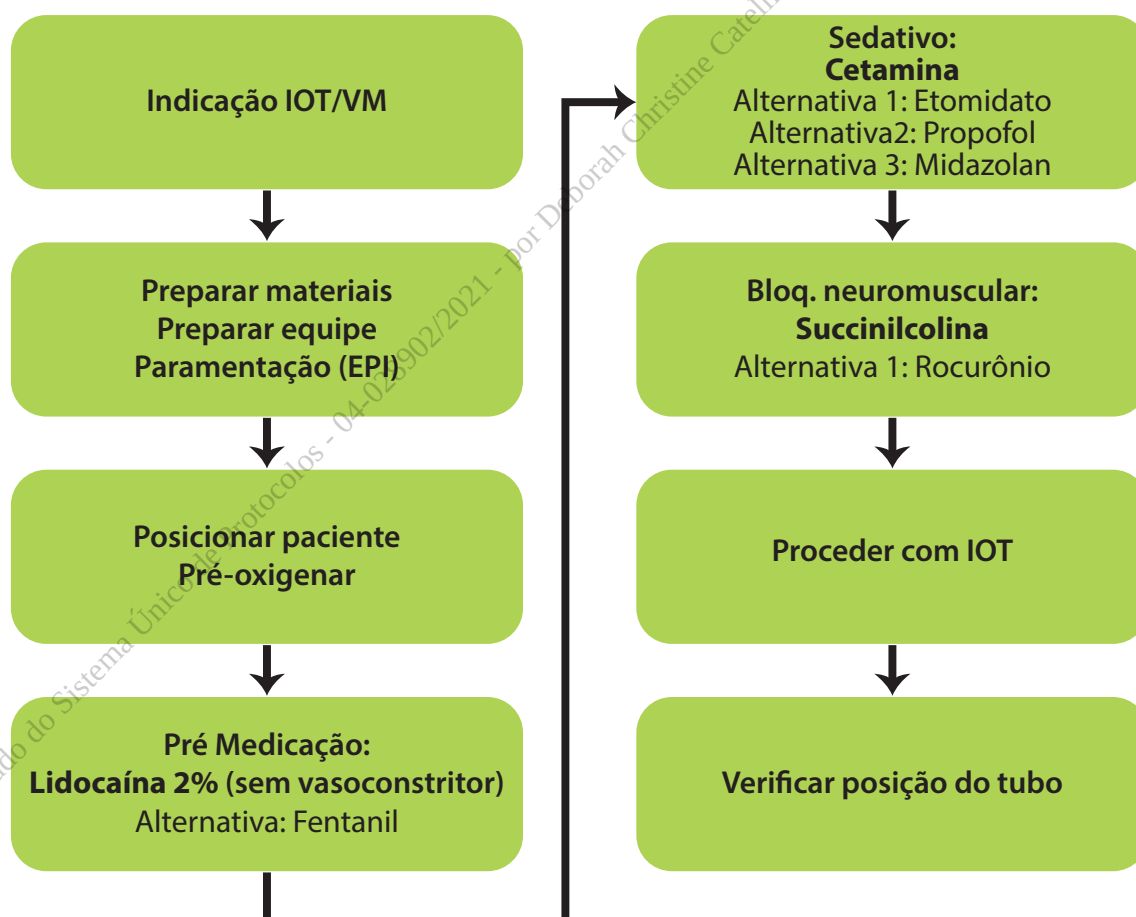
## SEQUÊNCIA RÁPIDA DE INTUBAÇÃO OROTRAQUEAL (IOT)

A intubação é um momento crítico no contexto do tratamento da COVID-19 e, por isso, é fundamental seguir protocolos que visam simplificar este processo, garantindo qualidade e segurança assistencial:

- Devemos otimizar para a intubação ser exitosa na primeira tentativa;
- A intubação deve ser feita, preferencialmente, pelo profissional mais capacitado no momento;
- Deve-se garantir adequada proteção aos profissionais envolvidos no processo de intubação.

A sequência esquematizada está apresentada na **Figura 1**.

**Figura 1: Fluxograma com as etapas necessárias para execução da intubação orotraqueal**



# CORONAVÍRUS COVID - 19

## ETAPA 1: PREPARAR MATERIAL PARA A INTUBAÇÃO E GARANTIR OS EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAL

Os seguintes materiais devem estar preparados previamente ao procedimento para pacientes adultos. Sugerimos que os serviços mantenham kits pré-montados para agilizar o processo.

- Bolsa auto-insuflável (tipo AMBU®) ou bolsa com válvula uni-direcional e adaptador com entrada lateral de fonte de oxigênio, filtro HEPA ou HME.
- Jogo de máscaras faciais (3 a 5).
- Jogo de laringoscópio: cabo e lâminas curvas (3 e 4).
- Jogo de tubos endotraqueais (6.5 a 8.5).
- Cânulas orofaríngeas (Guedel 3-4).
- Guia de intubação tipo *bougie* ou estilete metálico ("fio guia").
- Sistema de aspiração de secreções e sonda (ou ponta rígida) para aspiração.
- Máscara laríngea (3 a 5).

Equipamento de proteção individual (EPI):

- Avental.
- Luvas.
- Gorro.
- Protetor facial (*face-shield*) ou óculos de proteção com fechamento lateral.
- Máscara N95 ou PFF2.

## ETAPA 2: POSICIONAR O PACIENTE ADEQUADAMENTE

### Posicionamento convencional

Para proceder a IOT, sugerimos que o posicionamento da seguinte forma:

- Elevar o dorso da cama ou maca a 45°, sempre que possível, e;
- Uso de coxim occipital.

O preparo do coxim é feito com lençóis ou campos cirúrgicos dobrados, e colocados sob a região occipital, conforme apresentado na **Figura 2**. Atente para:

- Não preparar coxim com lençóis ou campos cirúrgicos enrolados.
- Não posicionar o coxim na região cervical ou interescapular.



**Figura 2: Preparo e posicionamento adequado do coxim occipital**

### **Posicionamento em rampa (obesos)**

Pacientes obesos beneficiam-se do chamado “posicionamento em rampa” (**Figura 3**), que consiste em:

- Colocação de lençóis ou campos cirúrgicos dobrados sob a região dorsal do paciente além dos colocados sob a região occipital.
- Manutenção do dorso da cama ou maca a 0°.



# CORONAVÍRUS COVID - 19



Figura 3: Posicionamento em rampa para intubação de pacientes obesos

## ETAPA 3: PRÉ-OXIGENAÇÃO

O objetivo da pré-oxigenação é aumentar as reservas de oxigênio do paciente de modo a prolongar o tempo até a dessaturação, uma vez que o paciente será submetido a apneia durante o procedimento de intubação.

### Para a pré-oxigenação

- Deve ser realizada com o paciente em ventilação espontânea.
- Se o paciente estiver recebendo oxigênio através de máscara facial com reservatório não reinalante, cateter nasal de alto fluxo (CNAF) ou ventilação não invasiva (VNI), deve-se manter estes dispositivos, ajustando para oxigenação máxima ( $FIO_2 = 100\%$ )
- No caso de estar sendo empregado cateter nasal de baixo fluxo (até 6 L/min), substituir por sistema bolsa-válvula-filtro-máscara alimentada por fonte de oxigênio de até 10 L/min.

A pré-oxigenação deve ter a duração de 5 minutos, sempre que a situação clínica permitir. Contudo não se deve postergar a intubação no caso do paciente com instabilidade hemodinâmica.

# CORONAVÍRUS COVID - 19

## ETAPA 4: PRÉ-MEDICAÇÃO

A pré-medicação é utilizada para mitigar os efeitos fisiológicos adversos da laringoscopia e intubação orotraqueal, devendo ser feita dois minutos antes do procedimento.

### Sugere-se

- Lidocaína 2% (sem vasoconstritor): 1,5mg/kg IV, 2 minutos antes da laringoscopia, ou;
- Fentanil: 1-2mg/kg IV.

Expansão volêmica: SF 0,9% 500 ml e/ou infusão de noradrenalina (caso a expansão volêmica seja contraindicada).

A lidocaína não deve ser utilizada na presença de bloqueios cardíacos (bloqueios atrioventriculares e bloqueios de ramo). Na indisponibilidade da lidocaína ou do fentanil, sugerimos não realizar pré-medicação, não devendo ser utilizados outros agentes sedativos.

## ETAPA 5: BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES E SEDATIVOS

### Doses recomendadas

- Sedativos:
  - Cetamina – 2mg/kg IV **OU**
  - Etomidato – 0,3mg/kg IV **OU**
  - Propofol – 2mg/kg IV **OU**
  - Midazolam – 0,2mg/kg IV.
- Bloqueadores Neuromusculares:
  - Succinilcolina – 1,5 mg/kg, IV **OU**
  - Rocurônio – 1,2mg/kg, IV.

Em pacientes com risco de hipercalemia ou doenças neuromusculares, a opção terapêutica será o rocurônio.

- Na falta dos bloqueadores acima, pode-se usar como opções:
  - Cisatracúrio: 0,2mg/kg, IV **OU**
  - Atracúrio: 0,5mg/kg, IV **OU**
  - Pancurônio: 0,1 mg/kg, IV **OU**
  - Vecurônio: 0,1mg/kg, IV.

Em casos de utilização destas medicações alternativas, haverá necessidade de ventilação sob máscara por pelo menos 3 minutos.

**SEDATIVOS E BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES DEVEM SER INJETADOS ATRAVÉS DE BOLUS LENTO.**



# CORONAVÍRUS COVID - 19

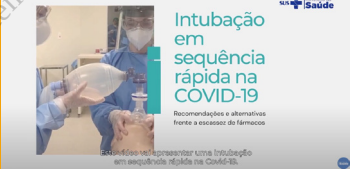
**TABELA 1: DOSES E APRESENTAÇÕES DE SEDATIVOS E BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES UTILIZADOS NA SEQUÊNCIA RÁPIDA DE INTUBAÇÃO**

| Medicamento          | Diluição      | Apresentação | Dose por kg de peso | 50 kg   | 60 kg   | 70 kg   | 80 kg   | 90 kg   | 100 kg  |
|----------------------|---------------|--------------|---------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| LIDOCAÍNA 2%         | não           | 20 mg/mL     | 1,5 mg              | 4,0 mL  | 4,5 mL  | 5,0 mL  | 6,0 mL  | 7,0 mL  | 7,5 mL  |
| FENTANIL             | não           | 50 mcg/mL    | 2,0 mcg             | 2,0 mL  | 2,5 mL  | 3,0 mL  | 3,0 mL  | 3,5 mL  | 4,0 mL  |
| SUCCINILCOLINA 100mg | sim - AD 10mL | 10 mg/mL     | 1,5 mg              | 7,5 mL  | 9,0 mL  | 11,0 mL | 12,0 mL | 14,0 mL | 15,0 mL |
| CETAMINA             | não           | 50 mg/mL     | 1,5 mg              | 1,5 mL  | 2,0 mL  | 2,0 mL  | 2,5 mL  | 2,5 mL  | 3,0 mL  |
| ETOMIDATO            | não           | 2 mg/mL      | 0,3 mg              | 7,5 mL  | 9,0 mL  | 10,5 mL | 12,0 mL | 13,5 mL | 15,0 mL |
| PROPOFOL             | não           | 10 mg/mL     | 2,0 mg              | 10,0 mL | 12,0 mL | 14,0 mL | 16,0 mL | 18,0 mL | 20,0 mL |
| MIDAZOLAM            | não           | 1 mg/mL      | 0,2 mg              | 10,0 mL | 12,0 mL | 14,0 mL | 16,0 mL | 18,0 mL | 20,0 mL |
| MIDAZOLAM            | não           | 5 mg/mL      | 0,2 mg              | 2,0 mL  | 2,5 mL  | 3,0 mL  | 3,0 mL  | 3,5 mL  | 4,0 mL  |
| ROCURÔNIO            | não           | 10 mg/mL     | 1,2 mg              | 6,0 mL  | 7,0 mL  | 8,5 mL  | 9,5 mL  | 10,0 mL | 12,0 mL |
| CISATRACÚRIO         | não           | 2 mg/mL      | 0,2 mg              | 5,0 mL  | 6,0 mL  | 7,0 mL  | 8,0 mL  | 9,0 mL  | 10,0 mL |
| ATRACÚRIO            | não           | 10 mg/mL     | 0,5 mg              | 2,5 mL  | 3,0 mL  | 3,5 mL  | 4,0 mL  | 4,5 mL  | 5,0 mL  |
| PANCURÔNIO           | não           | 2 mg/mL      | 0,1 mg              | 2,5 mL  | 3,0 mL  | 3,5 mL  | 4,0 mL  | 4,5 mL  | 5,0 mL  |
| VECURÔNIO            | sim- AD 2 mL  | 2 mg/mL      | 0,1 mg              | 2,5 mL  | 3,0 mL  | 3,5 mL  | 4,0 mL  | 4,5 mL  | 5,0 mL  |

Diluir vecurônio em 2 ml de água destilada. Diluir succinilcolina em 10 ml de água destilada.

## ETAPA 6: INTUBAÇÃO

Após a administração dos medicamentos, é realizada a intubação orotraqueal.



**CLIQUE PARA ASSISTIR AO VÍDEO**

## ETAPA 7: CHECAGEM DA INTUBAÇÃO

Após intubação, deve ser feita a Insuflação do balonete do tubo com volume de ar suficiente para conseguir uma vedação adequada. Auscultar o tórax do paciente, checando se ventilação está simétrica, e assegurando que a intubação não foi esofágica. Feito isto, o tubo deve ser fixado com tira adesiva ou cadarço. Solicitar RX, se disponível, para conferir a posição do tubo.

# REFERÊNCIAS

1. Orientações sobre o manejo de medicamentos analgésicos, sedativos e bloqueadores neuromusculares para intubação traqueal, manutenção de pacientes em ventilação mecânica e anestesia em situações de escassez no contexto da pandemia Covid-19. Disponível em [www.amib.org.br](http://www.amib.org.br)
2. Ammar et al. Sedation, Analgesia, and Paralysis in COVID-19 Patients in the Setting of Drug Shortages. Journal of Int Care Med 2021; 36 (2):157-174.
3. Karamchandani K et al. Challenges in Sedation Management in Critically Ill Patients with COVID-19: a Brief Review. Current Anest Reports. Ahead of print

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145247 em 22/07/2021 às 17:20:33

# CORONAVÍRUS COVID - 19

DISQUE  
SAÚDE  
**136**



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



A Beneficência  
Portuguesa  
de São Paulo

DISQUE  
SAÚDE  
**136**



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE





Publicado em 30 de março de 2021

Revisão 1: 31 de março de 2021

## **ORIENTAÇÃO PARA ESTIMATIVA DE CONSUMO DIÁRIO DE MEDICAMENTOS DO KIT INTUBAÇÃO, POR LEITO, CONFORME DOSES TERAPÊUTICAS PRECONIZADAS (Simulação para paciente com 70kg)**

Atendendo à solicitação feita pelo CONASEMS, considerando o monitoramento sistemático que vem sendo realizado semanalmente de alguns medicamentos utilizados na intubação orotraqueal (desde junho de 2020), bem como a necessidade de “equalizar” a informação na perspectiva de um monitoramento adequado, que possa subsidiar decisões e estratégias de ação, a Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde (SBRAFH) consolidou informações relacionadas à estimativa de consumo diário destes medicamentos prioritários por leito/dia.

Como entidade, de caráter técnico-científico, reuniu profissionais da área de Farmácia Hospitalar e Clínica, com ampla experiência no enfrentamento da pandemia pela COVID-19 e estimou consumos médios diários, em caráter excepcional, conforme metodologia descrita a seguir, com a finalidade de tentar contribuir com os processos de aquisição e distribuição.

- ✓ Os dados de referência foram agrupados e sistematizados, tendo como principais referências os protocolos e recomendações publicados pela AMIB e SBA, bem como literatura pesquisada, com a finalidade de alinhamento envolvendo os eixos AQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/USO NA PRÁTICA CLÍNICA;
- ✓ Tentamos parametrizar as doses necessárias em correspondência aos principais procedimentos envolvidos (Indução, Intubação em Sequência Rápida e manutenção em Ventilação Mecânica Assistida). Optamos por uma simulação de cálculo baseado em um paciente com 70Kg, como referência neste enfrentamento da pandemia. Portanto esta base de cálculo não representa todos os perfis de pacientes. Esta alternativa de simulação foi eleita reforçando, predominantemente, nossa necessidade de alinhamento com os protocolos que foram anteriormente publicados por sociedades médicas.
- ✓ Adotamos as doses terapêuticas mínimas e máximas para o cálculo que definiu quantitativo estimado de unidades de estoque a serem consumidas por leito, em 24h. Considerando este parâmetro, recomendamos utilizar a dose média usual, sempre que se aplicar, aliada à série histórica de uso e ao perfil de pacientes assistidos pelo respectivo serviço de saúde. Ações conjuntas, em contexto multidisciplinar, são estratégicas e fundamentais para a tomada de decisão;
- ✓ Recomendamos que cada estabelecimento de saúde identifique sua média percentual de pacientes em uso de ventilação mecânica. Este parâmetro pode ser considerado para auxiliar na definição da estimativa das quantidades necessárias. Com base em pesquisa realizada pela AMIB, considerando hospitais brasileiros da rede pública de saúde, os resultados apontaram, até 31/12/2020, que a média de pacientes em Ventilação Mecânica, esteve em torno de 43,42%<sup>17</sup>. Este e outros parâmetros podem ser evidenciados por meio do link: <http://www.utisbrasileiras.com.br/>



- ✓ Quando houver indicação de uso contínuo de bloqueadores neuromusculares, recomendamos a utilização, preferencialmente, por um período de até 48 horas, com reavaliação contínua (a cada 12 horas), conforme descrito nas “Estratégias excepcionais para a redução de consumo de sedativos, opioides e bloqueadores neuromusculares (BNM) essenciais em pacientes com COVID-19”<sup>16</sup>;
- ✓ Entendemos ser necessário considerar uma estimativa de dimensionamento de consumo por leito/dia, adicionando uma reserva técnica de segurança, de pelo menos 25%, tendo em vista a complexidade, bem como as inúmeras variáveis envolvidas capazes de fortemente oferecer risco à assistência, caso o desabastecimento impeça o acesso a estes medicamentos prioritários. Esta margem estaria de acordo com o § 1º da Lei 8.666, de 21 de julho de 1993, que prevê o acréscimo de até 25% (vinte e cinco por cento) para compras, obedecendo as mesmas condições contratuais<sup>1</sup>;
- ✓ Esclarecemos que as quantidades mínimas e máximas definidas, consideraram a unidade de fornecimento/estoque (não fracionada) e que em alguns casos, foi feito o arredondamento, já que se trata de formas farmacêuticas estéreis e indivisíveis, no contexto da aquisição e distribuição;
- ✓ Reforçamos que, tendo em vista não termos conhecimentos específicos dos respectivos fabricantes/ marcas dos produtos que serão adquiridos, não foi possível considerar, em nossa base de cálculos, as questões farmacotécnicas destes medicamentos prioritários (diluição, estabilidade e compatibilidade), sendo esta, uma limitação do método. Esta questão é importante, visto que, na maioria das ocasiões, estes medicamentos são administrados por infusão contínua, devendo a equipe estar atenta a estes parâmetros para o preparo e administração das fases contendo as respectivas soluções, devendo ser garantidos os aspectos de qualidade, segurança e eficácia. A reserva técnica sugerida (25%) tentaria compensar estas questões que são indispensáveis às melhores práticas para o preparo e administração de medicamentos, especialmente em unidade de cuidados críticos;
- ✓ É fundamental mencionarmos que os protocolos são documentos que norteiam a assistência sempre na busca da consolidação das melhores práticas profissionais. No entanto, os pacientes possuem suas particularidades, especialmente os críticos, e estas devem ser sempre consideradas na tomada de decisão médica, visando o melhor desfecho clínico possível.
- ✓ Os medicamentos também possuem particularidades, podendo ser prescritos tendo-se como referência o peso ideal, peso ajustado ou o peso total do paciente, por exemplo. Esta variável é importante e depende diretamente das características de cada medicamento, tais como, ser o fármaco hidrofílico ou lipofílico, e, na prática, os pacientes podem requerer doses bem mais elevadas, e um dos fatores corresponde ao sobrepeso. Em pesquisa realizada, considerando dados de 2020, envolvendo internamento de pacientes com COVID-19, o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) constatou que 28,3% dos pacientes apresentavam sobrepeso e 50,8%,



obesidade. Assim, esta estimativa de consumo diário pode não representar estas questões, sendo essa uma limitação metodológica importante<sup>12</sup>.

- ✓ O cenário epidemiológico é dinâmico, e este, aliado a outros fatores, influencia fortemente às demandas assistenciais. Sugerimos que o acompanhamento do consumo destes medicamentos seja, pelo menos, realizado semanalmente, de modo a otimizar o processo de monitoramento. Inserido neste contexto, ações conjuntas efetivas são necessárias, prezando pela segurança do paciente, visto que todos os medicamentos do kit intubação são classificados como de alta vigilância, sendo indispensável a racionalização do uso para o alcance do suporte terapêutico mínimo.
- ✓ Ressaltamos que estas informações estão sujeitas a julgamento profissional e à interpretação e crítica para a efetiva tomada de decisão, tendo este documento a finalidade de orientação para melhor compreensão do consumo relacionado à abordagem farmacoterapêutica de pacientes acometidos pela COVID-19<sup>2</sup>. A SBRAFH se empenhou para realizar a adequação das informações apresentadas, no entanto, qualquer leitor deve estar ciente de que a SBRAFH não é responsável por quaisquer resultados ou consequências decorrentes do uso destas informações.

Esperamos que este consolidado preliminar, dada a urgência da demanda, possa contribuir de alguma forma com o planejamento e gestão crítica que esta complexa situação de enfrentamento da pandemia tem ocasionado e de alguma forma otimizar o acesso a todos os serviços de saúde a este arsenal terapêutico essencial. Reafirmamos que estamos à disposição para contribuir no sentido de melhor atender a todos os cidadãos/ pacientes, especialmente neste momento crítico.

Segue abaixo Estimativa de consumo diário dos medicamentos do kit intubação monitorados por CONASS e CONASEMS, considerando doses terapêuticas, conforme protocolos clínicos de sociedade médicas e literatura pesquisada **(simulação para paciente com 70kg).**

São Paulo, 30 de março de 2021

### **Participantes na elaboração do documento**

Valéria Santos Bezerra – PE (**Presidente da SBRAFH**)

Simone Dalla Pozza Mahmud – RS (**Representante SBRAFH no COSUDEFH**)

Kadimo Luan'n Gomes Rodrigo Paulino–RO (**Presidente da Regional Rondônia/SBRAFH**)

Roquelia Ferreira Caetano Guedes – MG (**Presidente da Regional Minas Gerais/SBRAFH**)

### **Participantes na revisão do documento**

Diana Mendonça Silva Guerra – PE (**Membro do Conselho Fiscal da SBRAFH**)

Elisangela da Costa Lima – RJ (**Diretora Técnico-científica da SBRAFH**)

Michelle Silva Nunes -RN (**Presidente do Departamento de Farmácia da AMIB**)



| ESTIMATIVA DE CONSUMO DIÁRIO DOS MEDICAMENTOS DO KIT INTUBAÇÃO MONITORADOS PELO CONASS E CONASEMS, CONSIDERANDO DOSES TERAPÊUTICAS |                             |                                                     |                                                                                                                                           |                                            | CONSUMO MÉDIO DIÁRIO (UND) para paciente com 70Kg |                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Grupo Terapêutico                                                                                                                  | Medicamento                 | Apresentação                                        | Dose                                                                                                                                      | Dose por Leito/Dia                         | Mínimo                                            | Máximo                                                         |
| Adjuvantes na sedação (Vasoativos)                                                                                                 | Atropina, sulfato           | 0,25 mg/mL - ampola 1mL                             | Dependendo da indicação: 0,2 a 3,6mg <sup>7</sup>                                                                                         | 0,2 a 3,6mg <sup>7</sup>                   | 1                                                 | 15                                                             |
| Adjuvantes na sedação (Vasoativos)                                                                                                 | Epinefrina                  | 1mg/mL - ampola 1mL                                 | PCR: 0,5mg a 1 mg de 3 a 5 min (máximo 0,2mg/Kg) <sup>10</sup>                                                                            | 14 mg                                      | 14                                                | 14                                                             |
|                                                                                                                                    |                             |                                                     | Infusão: 0,05 a 0,2mcg/Kg/min <sup>10</sup>                                                                                               | 5,04 a 20,16 mg                            | 6                                                 | 21                                                             |
| Adjuvantes na sedação (Vasoativos)                                                                                                 | Norepinefrina, hemitartrato | 2mg/mL (eq. A 1mg/mL de norepinefrina) - ampola 4mL | 0,01 a 3 mcg/Kg/ min <sup>10</sup>                                                                                                        | 1.008 a 302.400 mcg                        | 1                                                 | 76                                                             |
| Analgésicos opióides                                                                                                               | Fentanila, citrato          | 0,05 mg/mL - frasco ampola 10 mL                    | Indução: 2-6 mcg/Kg <sup>6</sup>                                                                                                          | 140 a 420 mcg                              | 1                                                 | 1                                                              |
|                                                                                                                                    |                             |                                                     | Manutenção: 0,7 a 10mcg/kg/h <sup>3,4,5</sup>                                                                                             | 1.176 a 16.800mcg                          | 3                                                 | 34                                                             |
| Analgésicos opióides                                                                                                               | Remifentanila               | 1mg/mL - frasco ampola 2mL                          | Indução: 0,5 a 2 mcg/kg <sup>6</sup>                                                                                                      | 0,035 a 0,14mg                             | 1                                                 | 1                                                              |
|                                                                                                                                    |                             |                                                     | Manutenção: 0,1 a 0,5 mcg/kg/min <sup>6</sup>                                                                                             | 10,08 a 50,4 mg                            | 6                                                 | 26                                                             |
| Analgésicos opióides                                                                                                               | Morfina, sulfato            | 10 mg/mL - ampola 1mL                               | Manutenção: 2 a 4mg a cada 1-2h (intermitente) <sup>3,5</sup> OU 2 a 30mg/hora (infusão) <sup>4,5</sup> OU 0,07 a 0,5mg/kg/h <sup>5</sup> | 24 a 96 mg OU 48 a 720 mg OU 117,6 a 840mg | 3 ampolas OU 5 ampolas OU 12 ampolas              | 10 ampolas (maioria das situações) OU 72 ampolas OU 84 ampolas |
| Antagonista de receptor opioide                                                                                                    | Naloxona, cloridrato        | 0,4 mg/mL - ampola 1mL                              | Iniciar com 0,4 mg a 2 mg. Se resposta não satisfatória, repetir a dose com 2 ou 3 minutos de intervalo. Limite 10mg <sup>8</sup> .       | 0,4 a 10mg                                 | 1                                                 | 25                                                             |





| ESTIMATIVA DE CONSUMO DIÁRIO DOS MEDICAMENTOS DO KIT INTUBAÇÃO MONITORADOS PELO CONASS E CONASEMS, CONSIDERANDO DOSES TERAPÊUTICAS |                        |                        |                                            |                    | CONSUMO MÉDIO DIÁRIO (UND) para paciente com 70Kg |        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|--------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------|--------|
| Grupo Terapêutico                                                                                                                  | Medicamento            | Apresentação           | Dose                                       | Dose por Leito/Dia | Mínimo                                            | Máximo |
| Relaxantes Musculares - BNM periféricos e anticolinesterásicos                                                                     | Atracúrio, besilato    | 10MG/mL - ampola 2,5mL | Indução: 0,3 - 0,5mg/ Kg <sup>4,6</sup>    | 21mg a 35mg        | 1                                                 | 2      |
|                                                                                                                                    |                        |                        | Manutenção: 5-20 mcg/kg/min <sup>4</sup>   | 504 a 2.016mg      | 21                                                | 81     |
| Relaxantes Musculares - BNM periféricos e anticolinesterásicos                                                                     | Atracúrio, besilato    | 10mg/mL - ampola 5mL   | Indução: 0,3 - 0,5mg/ Kg <sup>4,6</sup>    | 21mg a 35mg        | 1                                                 | 1      |
|                                                                                                                                    |                        |                        | Manutenção: 5-20 mcg/kg/min <sup>4</sup>   | 504 a 2.016mg      | 11                                                | 41     |
| Relaxantes Musculares - BNM periféricos e anticolinesterásicos                                                                     | Cisatracúrio, besilato | 2mg/mL -ampola 10 mL   | Indução: 0,15 - 0,20mcg/Kg <sup>4,6</sup>  | 10,5 a 14 mcg      | 1                                                 | 1      |
|                                                                                                                                    |                        |                        | Manutenção:1 - 4 mcg/Kg/min <sup>4,6</sup> | 100,8 a 403,2 mg   | 6                                                 | 21     |
| Relaxantes Musculares - BNM periféricos e anticolinesterásicos                                                                     | Cisatracúrio, besilato | 2mg/mL - ampola 5mL    | Indução: 0,15 - 0,20mcg/Kg <sup>4,6</sup>  | 10,5 a 14 mcg      | 2                                                 | 2      |
|                                                                                                                                    |                        |                        | Manutenção:1 - 4 mcg/Kg/min <sup>4,6</sup> | 100,8 a 403,2 mg   | 11                                                | 41     |
| Relaxantes Musculares - BNM periféricos e anticolinesterásicos                                                                     | Rocurônio, brometo     | 10 mg/mL - ampola 5mL  | Indução: 0,6 - 1,2 mg/Kg <sup>4,6</sup>    | 42mg a 84mg        | 1                                                 | 2      |
|                                                                                                                                    |                        |                        | Manutenção: 8 - 12 mcg/Kg/min <sup>4</sup> | 806,4 a 1.209,6 mg | 17                                                | 25     |
| Relaxantes Musculares - BNM periféricos e anticolinesterásicos                                                                     | Succinilcolina         | 100 mg - frasco ampola | Indução: 0,5 - 1,5mg/Kg <sup>6</sup>       | 35 a 105 mg        | 1                                                 | 2      |
|                                                                                                                                    |                        |                        | Manutenção: Não se aplica <sup>6</sup>     |                    |                                                   |        |
| ESTIMATIVA DE CONSUMO DIÁRIO DOS MEDICAMENTOS DO KIT INTUBAÇÃO MONITORADOS PELO CONASS E CONASEMS, CONSIDERANDO DOSES TERAPÊUTICAS |                        |                        |                                            |                    | CONSUMO MÉDIO DIÁRIO (UND) para paciente com 70Kg |        |



| Grupo Terapêutico                                                                                                                  | Medicamento                            | Apresentação                                           | Dose                                                                        | Dose por Leito/Dia | Mínimo                                            | Máximo |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------------------------------|--------|
| Sedativos                                                                                                                          | Cetamina, cloridrato 50mg/mL(amp 10mL) | 50mg/mL - ampola 10 mL                                 | Infusão: 0,5 a 1mg/Kg <sup>3</sup>                                          | 35 a 70mg          | 1                                                 | 1      |
|                                                                                                                                    |                                        |                                                        | Manutenção: 1 a 5 mg/Kg/h <sup>3</sup>                                      | 1.680 a 8.400mg    | 4                                                 | 17     |
| Sedativos                                                                                                                          | Dexmedetomidina , cloridrato           | 100mcg/mL - ampola 2mL                                 | Indução: 0,5 a 1 mcg/kg <sup>4,6</sup>                                      | 35 a 70 mcg        | 1                                                 | 1      |
|                                                                                                                                    |                                        |                                                        | Manutenção: 0,2 a 0,7mcg/kg/h <sup>5,6</sup>                                | 336 a 1.171,2 mcg  | 2                                                 | 6      |
| Sedativos                                                                                                                          | Dextroacetamina, cloridrato            | 50mg/mL - frasco ampola 10 mL                          | Bolus: 0,2 a 0,4 mg/Kg <sup>6</sup>                                         | 14 a 18mg          | 1                                                 | 1      |
|                                                                                                                                    |                                        |                                                        | Manutenção: 0,3 a 1mg/kg/h <sup>5</sup>                                     | 504 a 1.680 mg     | 1                                                 | 4      |
| Sedativos                                                                                                                          | Diazepam                               | 5mg/mL - ampola 2mL                                    | Intermitente: 2-10 mg a cada 3-6 h <sup>4</sup>                             | 8 a 80mg           | 1                                                 | 10     |
| Sedativos                                                                                                                          | Etomidato                              | 2 mg/mL - frasco ampola 10 mL                          | Indução: 0,15 a 0,3 mg/Kg <sup>6</sup>                                      | 10,5 a 21mg        | 1                                                 | 1      |
|                                                                                                                                    |                                        |                                                        | Manutenção: Não recomendado <sup>6</sup>                                    |                    |                                                   |        |
| Sedativos                                                                                                                          | Haloperidol                            | 5 mg/mL - ampola 1mL                                   | 2,5 a 5 mg a cada 4 a 8 horas (pode chegar a intervalos de 1h) <sup>9</sup> | 15 a 30mg          | 3                                                 | 12     |
| Sedativos                                                                                                                          | Lidocaína                              | 20 mg/mL (2%) s/ vasoconstrictor - frasco ampola 20 mL | Bolus: 0,5 a 1,5 mg/kg <sup>4,6</sup>                                       | 35 a 105 mg        | 1                                                 | 1      |
|                                                                                                                                    |                                        |                                                        | Manutenção:1 a 2 mg/kg/h <sup>6</sup>                                       | 1.680 a 3.360 mg   | 5                                                 | 9      |
| Sedativos                                                                                                                          | Midazolam                              | 5 mg/mL - ampola 10mL                                  | Indução: 0,1-0,3 mg/kg <sup>4,6</sup>                                       | 7 a 21 mg          | 1                                                 | 1      |
|                                                                                                                                    |                                        |                                                        | Manutenção: 0,02 a 0,1mg/kg/h <sup>3,4,5,11, 13, 14, 15</sup>               | 33,6 a 168 mg      | 1                                                 | 4      |
| ESTIMATIVA DE CONSUMO DIÁRIO DOS MEDICAMENTOS DO KIT INTUBAÇÃO MONITORADOS PELO CONASS E CONASEMS, CONSIDERANDO DOSES TERAPÊUTICAS |                                        |                                                        |                                                                             |                    | CONSUMO MÉDIO DIÁRIO (UND) para paciente com 70Kg |        |

| Grupo Terapêutico | Medicamento | Apresentação                   | Dose                                         | Dose por Leito/Dia | Mínimo | Máximo |
|-------------------|-------------|--------------------------------|----------------------------------------------|--------------------|--------|--------|
| Sedativos         | Propofol    | 10 mg/mL - frasco 100mL        | Indução: 1-2,5 mg/kg <sup>6</sup>            | 70 a 175mg         | 1      | 1      |
|                   |             |                                | Manutenção: 0,3 a 3mg/kg/h <sup>3,4,5</sup>  | 504 a 5.040 mg     | 1      | 6      |
| Sedativos         | Propofol    | 10 mg/mL - frasco ampola 20 mL | Indução: 1-2,5 mg/kg <sup>6</sup>            | 70 a 175mg         | 1      | 1      |
|                   |             |                                | Manutenção <sup>3,4,5</sup> : 0,3 a 3mg/kg/h | 504 a 5.040 mg     | 3      | 26     |

#### Referências

1. Lei nº 8.666, de 21 de junho de 1993.
2. Considerations for Prioritizing Medications for Mechanically Ventilated Patients in Intensive Care Units, ASHP, 2020.
3. ADAMS, Christopher D. et al. Analgesia and Sedation Strategies in Mechanically Ventilated Adults with COVID-19. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, 2020.
4. AMMAR, Mahmoud A. et al. Sedation, analgesia, and paralysis in COVID-19 patients in the setting of drug shortages. **Journal of intensive care medicine**, v. 36, n. 2, p. 157-174, 2021.
5. ANALGESIA E SEDAÇÃO EM COVID, Associação de Medicina Intensiva Brasileira, 2020
6. Recomendação da Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA) para o uso racional de fármacos em anestesia e sedação durante a retomada de procedimentos eletivos, Sociedade Brasileira de Anestesiologia, 2020.
7. Bula para Profissional de saúde, sulfato de atropina, Solução injetável (Atropion), BLAU.
8. Bula para Profissional de saúde, Cloridrato de Naloxona, Solução injetável (Narcan), Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA.
9. Bula para Profissional de saúde. Haloperidol, Solução injetável (Halo), Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA.

10. JACOB, Prasobh et al. Early mobilization of patients receiving vasoactive drugs in critical care units: a systematic review. **Journal of Acute Care Physical Therapy**, v. 12, n. 1, p. 37-48, 2021.
11. MIDAZOLAM HCl intravenous intramuscular injection, midazolam HCl intravenous intramuscular injection. Heritage Pharmaceuticals (per DailyMed), Eatontown, NJ, 2017
12. KOMPANIYETS, Lyudmyla et al. Body Mass Index and Risk for COVID-19–Related Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, Invasive Mechanical Ventilation, and Death—United States, March–December 2020. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 70, n. 10, p. 355, 2021.
13. Tietze KJ, Fuchs B. Sedative-analgesic medications in critically ill adults: properties, dosage regimens, and adverse effects. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com>. Accessed January 24, 2020.
14. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1471-1477. doi:10.1056/NEJM200005183422002 [PubMed [10816184](#)]
15. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2013;41(1):263-306. doi:10.1097/CCM.0b013e3182783b72 [PubMed [23269131](#)]
16. Estratégias excepcionais para a redução de consumo de sedativos, opioides e bloqueadores neuromusculares (BNM) essenciais em pacientes com COVID-19, ANEXO 3, 2021. Disponível em: < <http://www.sbrafh.org.br/inicial/wp-content/uploads/2021/03/ANEXO-3.pdf> > Acesso em: 30 de mar. 2021
17. Disponível em: <<http://www.utisbrasileiras.com.br/>> Acesso em: 30 de mar. 2021

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Secretaria de Atenção Especializada à Saúde  
Departamento de Atenção Hospitalar, Domiciliar e de Urgência

# Protocolo de Tratamento do Novo Coronavírus (2019-nCoV)



Brasília – DF  
2020

2020 Ministério da Saúde.



Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. Venda proibida. Distribuição gratuita. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <www.saude.gov.br/bvs>.

Tiragem: 1ª edição – 2020 – publicação eletrônica

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES)

Departamento de Atenção Hospitalar, Domiciliar e de Urgência (DAHU)

Coordenação-Geral de Urgência (CGURG)

Força Nacional do Sistema Único de Saúde (FN-SUS)

Edifício PO700 – Quadra 701 – Lote D – 3º andar – Asa Norte

CEP: 70.719-040, Brasília/DF

Site: www.saude.gov.br

*Coordenação:*

Adriana Melo Teixeira (SAES/MS)

Marcelo Oliveira Barbosa (SAES/MS)

Francisco de Assis Figueiredo (SAES/MS)

*Organização:*

Angela Ribeiro Vargas

Ana Cristina Nogueira Nunes Jansem Ferreira

Pâmela Moreira Costa Diana

Paula Maria Raia Eliazar

Tarciana da Silva Suassuna

*Colaboração:*

Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS):

Karla Freire Baêta

Rafael Junqueira Buralli

Walquiria Aparecida Ferreira de Almeida

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA):

Magda Machado de Miranda Costa

Luciana Silva da Cruz de Oliveira

Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS/MS):

Graziela Tavares

Lucas Wollmann

Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (NUCOM/SAES/MS)

*Revisão Técnica:*

Ailton Cezáreo Alves Júnior (Médico Coordenador da Atenção Primária de Sabará/MG. Especialista em Pneumologia Sanitária - ENSP/FIOCRUZ).

Julio Henrique Rosa Croda (Médico Infectologista - Diretor do Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis - DEIDT/SVS/MS).

Leonardo Gomes Menezes (Médico Coordenador do SAMU Metropolitano do Recife/PE).

Victor Bertollo Gomes Porto (Médico Infectologista - CGPNI/DEIDT/SVS/MS).

Nancy Cristina Junqueira Bellei (Médica Infectologista - UNIFESP/SP).

*Capa, projeto gráfico e diagramação:*

Thiago Mares Castellan - NUCOM/SAES/MS

# Sumário

|                                                                                                                                      |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| INTRODUÇÃO                                                                                                                           | 5  |
| Caso suspeito                                                                                                                        | 6  |
| DEFINIÇÕES OPERACIONAIS PARA 2019-nCoV                                                                                               | 7  |
| Caso suspeito                                                                                                                        | 7  |
| Caso provável de infecção humana                                                                                                     | 8  |
| Caso confirmado de infecção humana                                                                                                   | 8  |
| Caso descartado de infecção humana                                                                                                   | 8  |
| Caso excluído de infecção humana                                                                                                     | 8  |
| Terminologias complementares                                                                                                         | 8  |
| CARACTERÍSTICAS GERAIS SOBRE A INFECÇÃO PELO NOVO CORONAVÍRUS (2019-nCoV)                                                            | 9  |
| Descrição                                                                                                                            | 9  |
| Agente etiológico                                                                                                                    | 9  |
| Reservatório e modo de transmissão                                                                                                   | 9  |
| Período de incubação                                                                                                                 | 10 |
| Período de transmissibilidade                                                                                                        | 10 |
| Suscetibilidade e imunidade                                                                                                          | 10 |
| Manifestações clínicas                                                                                                               | 11 |
| Complicações                                                                                                                         | 11 |
| Diagnósticos                                                                                                                         | 12 |
| ATENDIMENTO E TRATAMENTO                                                                                                             | 13 |
| Tabela 1 - Síndromes clínicas associadas a infecção por 2019-nCoV                                                                    | 14 |
| Manejo clínico de Síndrome Respiratória por novo Coronavírus (2019-nCoV)                                                             | 15 |
| Terapia e monitoramento precoce de suporte                                                                                           | 15 |
| Tratamento de insuficiência respiratória hipoxêmica e Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA)                              | 15 |
| Gerenciamento do choque séptico                                                                                                      | 16 |
| Prevenção de complicações                                                                                                            | 17 |
| Tabela 2 - Intervenções a serem implementadas para evitar complicações/agravs do paciente                                            | 17 |
| Considerações especiais para gestantes                                                                                               | 17 |
| MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE                                                                                                      | 18 |
| Implementação de precauções padrão                                                                                                   | 18 |
| Reconhecimento e classificação de pacientes com síndrome respiratória por novo Coronavírus (2019-nCoV)                               | 18 |
| Controle de infecção relacionado à assistência à saúde                                                                               | 19 |
| - Atendimento pré-hospitalar móvel de urgência e transporte interinstitucional de casos suspeitos ou confirmados                     | 19 |
| - Atendimento ambulatorial, pronto atendimento e assistência hospitalar                                                              | 20 |
| - Tabela 3 - Recomendação de medidas a serem implementadas para prevenção e controle da disseminação do novo Coronavírus (2019-nCoV) | 21 |
| - Equipamentos de Proteção Individual                                                                                                | 22 |
| - Isolamento                                                                                                                         | 25 |
| - Processamento de produtos para saúde                                                                                               | 25 |
| - Limpeza e desinfecção de superfícies                                                                                               | 25 |
| - Processamento de roupas                                                                                                            | 26 |
| - Tratamento de resíduos                                                                                                             | 26 |



|                                                                                        |                    |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------|
|                                                                                        | <b>NOTIFICAÇÃO</b> | <b>28</b> |
| .....                                                                                  |                    |           |
| Como Notificar ao Centro de Informações Estratégicas<br>em Vigilância em Saúde (CIEVS) |                    | <b>28</b> |
| .....                                                                                  |                    |           |
|                                                                                        | <b>REFERÊNCIAS</b> | <b>30</b> |
| .....                                                                                  |                    |           |

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145247 em 22/07/2021 às 17:20:36

# Introdução

Em 22 de janeiro de 2020, foi ativado o Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública para o novo Coronavírus (COE – nCoV), estratégia prevista no Plano Nacional de Resposta às Emergências em Saúde Pública do Ministério da Saúde.

O novo Coronavírus (2019-nCoV) é um vírus identificado como a causa de um surto de doença respiratória detectado pela primeira vez em Wuhan, China.

Desde 2005, o Sistema Único de Saúde (SUS) está aprimorando suas capacidades de responder às emergências por síndromes respiratórias, dispondo de planos, protocolos, procedimentos e guias para identificação, monitoramento e resposta às emergências em saúde pública.

Diante da Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional (ESPIN) por doença respiratória, causada pelo novo coronavírus (2019-nCoV) e considerando-se as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS), as equipes de vigilância dos estados e municípios, bem como quaisquer serviços de saúde, devem ficar alertas aos casos de pessoas com sintomatologia respiratória e que apresentem histórico de viagens para áreas de transmissão local nos últimos 14 dias.

A vigilância epidemiológica de infecção humana pelo 2019-nCoV está sendo construída à medida que a OMS consolida as informações recebidas dos países e novas evidências técnicas e científicas são publicadas. Deste modo, o documento apresentado está sendo estruturado com base nas ações já existentes para notificação, registro, investigação, manejo e adoção de medidas preventivas, em analogia ao conhecimento acumulado sobre o SARS-CoV, MERS-CoV e 2019-nCoV, que nunca ocorreram no Brasil, além de Planos de Vigilância de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e Síndrome Gripal (SG).

Como toda normatização, este Protocolo está sujeito a ajustes decorrentes da sua utilização prática e das modificações do cenário epidemiológico. Ressalta-se que ele se aplica ao cenário epidemiológico brasileiro na atual fase, de acordo com as orientações da OMS.

Os estados e municípios possuem planos de preparação para pandemia de influenza e síndromes respiratórias. A maior parte dos procedimentos recomendados estão previstos no capítulo de influenza do Guia de Vigilância Epidemiológica, além de manuais e planos elaborados para preparação e resposta durante os eventos de massa. Antes de se considerar a possibilidade de ser um caso suspeito

de Coronavírus, recomenda-se descartar as doenças respiratórias mais comuns e adotar o protocolo de tratamento de influenza oportunamente para evitar casos graves e óbitos por doenças respiratórias conhecidas, quando indicado.

Portanto, o SUS possui capacidade e experiência na resposta. Este documento visa ajustar algumas recomendações ao contexto específico desta emergência atual, com base nas informações disponibilizadas pela OMS diariamente e todo procedimento está suscetível às alterações necessárias.

## Objetivos

### geral

Orientar a Rede de Serviços de Atenção à Saúde do SUS para atuação na identificação, notificação e manejo oportuno de casos suspeitos de Infecção Humana pelo Novo Coronavírus de modo a mitigar os riscos de transmissão sustentada no território nacional.

### específicos

- Atualizar os serviços de saúde com base nas evidências técnicas e científicas nacionais e/ou internacionais;
- Evitar transmissão do vírus para profissionais de saúde e contatos próximos;
- Evitar que os casos confirmados evoluam para o óbito, por meio de suporte clínico;
- Orientar sobre a conduta frente aos contatos próximos;
- Acompanhar a tendência da morbidade e da mortalidade associadas à doença;
- Produzir e disseminar informações epidemiológicas.

# Definições operacionais para 2019-nCoV

Para um correto manejo clínico desde o contato inicial com os serviços de saúde, é preciso considerar e diferenciar cada caso. Abaixo seguem definições importantes:

## Caso Suspeito

**situação 1:** Febre<sup>1</sup> 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 últimos 14 dias anteriores ao aparecimento dos sinais ou sintomas; OU

**situação 2:** Febre<sup>1</sup> 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 últimos 14 dias anteriores ao aparecimento dos sinais ou sintomas; OU

**situação 3:** Febre<sup>1</sup> 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 últimos 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.

---

<sup>1</sup> Febre pode não estar presente em alguns casos como, por exemplo, em pacientes jovens, idosos, imunossuprimidos ou que em algumas situações possam ter utilizado medicamento antitérmico. Nestas situações, a avaliação clínica deve ser levada em consideração e a decisão deve ser registrada na ficha de notificação.

## **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), independente 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.

## **Terminologias Complementares**

### **transmissão local**

Definimos como transmissão local, a confirmação laboratorial de transmissão do 2019-nCoV entre pessoas com vínculo epidemiológico comprovado. Os casos que ocorrerem entre familiares próximos ou profissionais de saúde de forma limitada não serão considerados transmissão local. Até o momento, a única área com transmissão local é a China. As áreas com transmissão local serão atualizadas e disponibilizadas no site do Ministério da Saúde, no link: [saude.gov.br/listacorona](https://saude.gov.br/listacorona).

# Características gerais sobre a infecção pelo novo Coronavírus (2019-nCoV)

## Descrição

Os coronavírus causam infecções respiratórias e intestinais em humanos e animais; sendo que a maioria das infecções por coronavírus em humanos são causadas por espécies de baixa patogenicidade, levando ao desenvolvimento de sintomas do resfriado comum, no entanto, podem eventualmente levar a infecções graves em grupos de risco, idosos e crianças. Previamente a 2019, duas espécies de coronavírus altamente patogênicos e provenientes de animais (SARS e MERS) foram responsáveis por surtos de síndromes respiratórias agudas graves. Acerca da infecção humana pelo novo coronavírus (2019-nCoV), o espectro clínico não está descrito completamente bem como não se sabe o padrão de letalidade, mortalidade, infectividade e transmissibilidade. Ainda não há vacina ou medicamentos específicos disponíveis e, atualmente, o tratamento é de suporte e inespecífico<sup>2</sup>.

## Agente Etiológico

Trata-se de RNA vírus da ordem Nidovirales da família Coronaviridae. Os vírus da SARS-CoV, MERS-CoV e 2019-nCoV são da subfamília Betacoronavirus que infectam somente mamíferos; são altamente patogênicos e responsáveis por causar síndrome respiratória e gastrointestinal. Além desses três, há outros quatro tipos de coronavírus que podem induzir doença no trato respiratório superior e, eventualmente inferior, em pacientes imunodeprimidos, bem como afetar especialmente crianças, pacientes com comorbidades, jovens, e idosos.

## Reservatório e Modo de Transmissão

Os coronavírus são uma grande família de vírus comuns em muitas espécies de animais, incluindo camelos, gado, gatos e morcegos. Raramente, os coronavírus animais podem infectar pessoas e depois se espalhar entre elas, como aconteceu com o MERS-CoV e SARS-CoV. No início, muitos dos pacientes com surtos de doenças respiratórias causados por 2019-nCoV em Wuhan, na China, tinham alguma ligação com um grande mercado de frutos do mar e animais vivos, sugerindo que a disseminação ocorreu de animais para pessoas. No entanto, um

---

2 *Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG): indivíduo hospitalizado com febre, mesmo que referida, acompanhada de tosse ou dor de garganta e que apresente dispneia ou saturação de O<sub>2</sub> < 95% ou desconforto respiratório ou que evoluiu para óbito por SRAG independente de internação.*

número crescente de pacientes supostamente não teve exposição ao mercado de animais, indicando também a ocorrência de disseminação de pessoa para pessoa.

As autoridades chinesas relatam que a disseminação sustentada de pessoa para pessoa está ocorrendo na China. Casos de transmissão pessoa-pessoa já foi relatado em outros países, como Estados Unidos, Alemanha, Japão e Vietnã. A transmissão em instituições de saúde, como hospitais, também pode ocorrer, já tendo sido relatados casos na China e França.

Quando da disseminação de pessoa para pessoa que ocorreu com MERS-CoV e SARS-CoV, acredita-se que tenha ocorrido principalmente por meio de gotículas respiratórias produzidas quando uma pessoa infectada tosse ou espirra, semelhante à maneira como a influenza e outros patógenos respiratórios se espalham. Tendo sido identificado também transmissão por aerossóis em pacientes submetidos a procedimentos de vias aéreas, como a intubação oro traqueal ou aspiração de vias aéreas. Na população, a disseminação de MERS-CoV e SARS-CoV entre pessoas geralmente ocorre após contatos próximos, sendo particularmente vulneráveis os profissionais de saúde que prestam assistência a esses pacientes. Nos surtos anteriores de SARS e MERS os profissionais de saúde representaram uma parcela expressiva do número de casos, tendo contribuído para amplificação das epidemias.

É importante esclarecer para melhor entendimento quanto ao risco associado ao 2019-nCoV, que a facilidade com que um vírus se espalha de pessoa para pessoa pode variar. Alguns vírus são altamente transmissíveis (como sarampo), enquanto outros são menos transmissíveis.

## **Período de Incubação**

O período médio de incubação da infecção por coronavírus é de 5.2 dias, com intervalo que pode chegar até 12.5 dias. número crescente de pacientes supostamente não teve exposição ao mercado de animais, indicando também a ocorrência de disseminação de pessoa para pessoa.

## **Período de Transmissibilidade**

A transmissibilidade dos pacientes infectados por SARS-CoV é em média de 7 dias após o início dos sintomas. No entanto, dados preliminares do Novo Coronavírus (2019-nCoV) sugerem que a transmissão possa ocorrer, mesmo sem o aparecimento de sinais e sintomas. Até o momento, não há informação suficiente que defina quantos dias anteriores ao início dos sinais e sintomas uma pessoa infectada passa a transmitir o vírus.



## Suscetibilidade e Imunidade

A suscetibilidade é geral, por ser um vírus novo. Quanto a imunidade, não se sabe se a infecção em humanos que não evoluíram para o óbito irá gerar imunidade contra novas infecções e se essa imunidade é duradoura por toda a vida. O que se sabe é que a projeção em relação aos números de casos está intimamente ligada a transmissibilidade e suscetibilidade.

## Manifestações Clínicas

O espectro clínico da infecção por coronavírus é muito amplo, podendo variar de um simples resfriado até uma pneumonia severa. No entanto, neste novo coronavírus não está estabelecido completamente o espectro, necessitando de mais investigações e tempo para caracterização da doença.

Segundo os dados mais atuais, os sinais e sintomas clínicos referidos são principalmente respiratórios. O paciente pode apresentar febre, tosse e dificuldade para respirar. Em avaliação recente de 99 pacientes com pneumonia e diagnóstico laboratorial de 2019-nCoV internados no hospital de Wuhan, aponta-se maior taxa de hospitalização em maiores de 50 anos, sexo masculino. Os principais sintomas foram febre (83%), tosse (82%), falta de ar (31%), dor muscular (11%), confusão (9%), dor de cabeça (8%), dor de garganta (5%), rinorréia (4%), dor no peito (2%), diarreia (2%) e náusea e vômito (1%). Segundo exames de imagem, 74 pacientes (75%) apresentaram pneumonia bilateral, 14 pacientes (14%) apresentaram manchas múltiplas e opacidade em vidro fosco e 1 paciente (1%) evoluiu com pneumotórax. Também houve registros de linfopenia em outro estudo realizado com 41 pacientes diagnosticados com 2019-nCoV.

## Complicações

As complicações mais comuns são Síndrome Respiratória Aguda Grave - SRAG (17-29%), lesão cardíaca aguda (12%) e infecção secundária (10%). A letalidade entre os pacientes hospitalizados variou entre 11% e 15%.

Até o dia 04 de fevereiro de 2020, foram confirmados 20.630 casos de infecção por 2019-nCoV no mundo, sendo que 20.471 deles (99%) ocorreram na China continental, com uma letalidade de 2,1%. A Comissão Nacional de Saúde da China relatou os detalhes das primeiras 17 mortes: incluíram 13 homens e 4 mulheres, com idade média de 75 anos (intervalo de 48 a 89 anos). Febre (64,7%) e tosse (52,9%) foram os primeiros sintomas mais comuns nas mortes. A mediana de dias entre o primeiro sintoma e a morte foi de 14 dias (variação de 6-41 dias).

## Diagnósticos

### diagnóstico clínico

O quadro clínico inicial da doença é caracterizado como síndrome gripal, no entanto, casos iniciais leves, subfebris, podem evoluir para elevação progressiva da temperatura e a febre ser persistente além de 3-4 dias, ao contrário do decurso observado nos caso de Influenza. O diagnóstico depende da investigação clínico-epidemiológica e do exame físico.

É recomendável que em todos os casos de síndrome gripal seja questionado o histórico de viagem para o exterior ou contato próximo com pessoas que tenham viajado para o exterior. Essas informações devem ser registradas no prontuário do paciente para eventual investigação epidemiológica.

### diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial para identificação do vírus 2019-nCoV é realizado por meio das técnicas de RT-PCR em tempo real e sequenciamento parcial ou total do genoma viral. Outras informações importantes como: indicação e técnica de coleta, acondicionamento e envio das amostras estão descritas no tópico de Vigilância Laboratorial do Boletim Epidemiológico nº 2 que encontra-se disponível no Portal do Ministério da Saúde.

### diagnóstico diferencial

As características clínicas não são específicas e podem ser similares àquelas causadas por outros vírus respiratórios, que também ocorrem sob a forma de surtos e, eventualmente, circulam ao mesmo tempo, tais como influenza, parainfluenza, rinovírus, vírus sincicial respiratório, adenovírus, outros coronavírus, entre outros.

## Atendimento e tratamento

Até o momento não há medicamento específico para o tratamento da Infecção Humana pelo novo Coronavírus (2019-nCoV). No entanto, medidas de suporte devem ser implementadas.

No atendimento, deve-se levar em consideração os demais diagnósticos diferenciais pertinentes e o adequado manejo clínico. Em caso de suspeita para Influenza, não retardar o início do tratamento com Fosfato de Oseltamivir nos pacientes com risco aumentado de complicações, conforme protocolo de tratamento de Influenza.

Todos os pacientes que receberem alta durante os primeiros 07 dias do início do quadro (qualquer sintoma independente de febre), devem ser alertados para a possibilidade de piora tardia do quadro clínico e sinais de alerta de complicações como: aparecimento de febre (podendo haver casos iniciais afebris), elevação ou recrudescência de febre ou sinais respiratórios, taquicardia, dor pleurítica, fadiga, dispnéia.

Casos suspeitos ou confirmados para 2019-nCoV que não necessitem de hospitalização e o serviço de saúde opte pelo isolamento domiciliar, o médico poderá solicitar RX de tórax, hemograma e provas bioquímicas antes de serem dispensados para o domicílio a depender da avaliação clínica do paciente. Estes pacientes deverão receber orientações de controle de infecção, prevenção de transmissão para contatos e sinais de alerta para possíveis complicações e um acesso por meio de comunicação rápida deve ser providenciado para eventuais dúvidas ou comunicados. A presença de qualquer sinal de alerta deverá determinar retorno e hospitalização imediata do paciente. Porém, é necessária avaliação de cada caso, considerando também se o ambiente residencial é adequado e se o paciente é capaz de seguir as medidas de precaução recomendadas pela equipe de saúde responsável pelo atendimento.

Para os pacientes imunocomprometidos, recomenda-se hospitalização e avaliar possibilidade de repetir o PCR (teste molecular) antes da alta hospitalar ou eventual transferência para quarto de enfermaria sem isolamento, devido a possibilidade de excreção prolongada.

Pacientes que necessitarem de internação prolongada por outras comorbidades, devem ter também PCR (teste molecular) repetidos para eventual liberação de isolamento, independente de ausência de febre e sintomas hospitalares.

**Tabela 1. Síndromes Clínicas associadas à infecção por 2019-nCoV**

|                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Doença não complicada                   | <p>Quadro compatível com infecção de vias aéreas superiores, sem sinais de desidratação, dispneia, sepse ou disfunção de órgãos.</p> <p>Os sinais e sintomas mais comuns são: febre, tosse, dificuldade para respirar, dor na garganta, congestão nasal, cefaleia, mal-estar e mialgia.</p> <p>Imunossuprimidos, idosos e crianças podem apresentar quadro atípico. Esses pacientes não apresentam sinais de desidratação, febre ou dificuldade para respirar.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Pneumonia sem complicações              | <p>Infecção do trato respiratório inferior sem sinais de gravidade.</p> <p>Criança sem pneumonia grave tem tosse ou dificuldade para respirar + respiração rápida:</p> <p>&lt;2 meses: <math>\geq 60</math> irpm<br/> 2 a 11 meses: <math>\geq 50</math> irpm<br/> 1 a 5 anos: <math>\geq 40</math> irpm</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Pneumonia grave                         | <p>Adolescente ou adulto: infecção do trato respiratório inferior com algum dos seguintes sinais de gravidade:</p> <p>frequência respiratória <math>&gt; 30</math> incursões por minuto; dispneia; <math>SpO_2 &lt; 90\%</math> em ar ambiente; cianose; disfunção orgânica.</p> <p>Crianças com tosse ou dificuldade de respirar ainda podem ter como critérios de gravidade:</p> <p>uso de musculatura acessória para respiração; incapacidade ou recusa de se amamentar ou ingerir líquidos; sibilância ou estridor em repouso; vômitos incoercíveis; alteração do sensorio (irritabilidade ou sonolência); convulsões.</p> <p>A frequência respiratória que denota gravidade em infantes dependerá da idade, a saber:</p> <p>&lt;2 meses: <math>\geq 60</math> irpm<br/> 2 a 11 meses: <math>\geq 50</math> irpm<br/> 1 a 5 anos: <math>\geq 40</math> irpm</p> <p>O diagnóstico é clínico. Imagens torácicas podem excluir complicações.</p> |
| Síndrome da Angústia Respiratória Aguda | <p>Início ou agravamento dos sintomas respiratórios, até 1 semana do aparecimento da doença. Pode ainda apresentar: alterações radiológicas (opacidades bilaterais, atelectasia lobar/pulmonar ou nódulos); edema pulmonar não explicado por insuficiência cardíaca ou hiper-hidratação; relação <math>PaO_2/FiO_2 \leq 300</math> mmHg – leve (entre 200-300 mmHg), moderada (entre 100-200 mmHg) e grave (abaixo de 100 mmHg).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Sepse                                   | <p>Síndrome da resposta inflamatória sistêmica com disfunção orgânica na presença de infecção presumida ou confirmada. São sinais frequentes de disfunção orgânica: alteração do nível de consciência, oligúria, taquí e/ou dispneia, baixa saturação de oxigênio, taquicardia, pulso débil, extremidades frias, coagulopatia, trombocitopenia, acidose, elevação do lactato sérico ou da bilirrubina.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Choque Séptico                          | <p>Sepse acompanhada de hipotensão (pressão arterial média (PAM) <math>&lt; 65</math> mmHg) a despeito de ressuscitação volêmica adequada.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

Fonte: WORLD HEALTH ORGANIZATION. jan.2020

**Observação 1:** Pacientes com pneumonia sem complicações ou pneumonia grave – hospitalização imediata após medidas iniciais de isolamento e avaliação clínica, de acordo com a evolução respiratória e/ou hemodinâmica (primeiras 4 horas) após oxigenioterapia e hidratação. Avaliar necessidade de terapia intensiva (vide condições descritas no protocolo de influenza, disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_tratamento\\_influenza\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_tratamento_influenza_2017.pdf)).

Pacientes com doença não complicada – hospitalização preferencialmente em leito de isolamento. Pacientes com comorbidades ou pertencentes a grupo de risco (vide influenza grupo) devem permanecer hospitalizados com avaliação clínica por pelo menos 24 horas para posterior encaminhamento domiciliar caso seja este o fluxo hospitalar de atendimento adotado.

## Manejo clínico de síndrome respiratória por novo Coronavírus (2019-nCoV)

### terapia e monitoramento precoces de suporte

- Administre oxigenoterapia suplementar imediatamente a pacientes com SRAG e dificuldade respiratória, hipoxemia ou choque.
- Use tratamento conservador de fluidos em pacientes com SRAG quando não houver evidência de choque.
- Dê antimicrobianos empíricos para tratar todos os patógenos prováveis que causam SRAG. Administre antimicrobianos dentro de uma hora da avaliação inicial de pacientes com sepse.
- Não administre rotineiramente corticosteróides sistêmicos para tratamento de pneumonia viral ou SRAG fora dos ensaios clínicos, a menos que sejam indicados por outro motivo.
- Monitore de perto os pacientes com SRAG quanto a sinais de complicações clínicas como insuficiência respiratória e sepse de progressão rápida e aplique intervenções de suporte imediatamente.
- Entenda as comorbidades do paciente para atendimento individualizado e prognóstico. Mantenha uma boa comunicação com o paciente e seus familiares.

### tratamento da insuficiência respiratória hipoxêmica e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).

- Reconhecer desconforto respiratório grave mesmo quando oxigenioterapia ofertada em alto fluxo.
- Instituir ventilação mecânica precocemente em pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica persistente (apesar da oxigenoterapia).
- Considerar ventilação não invasiva (VNI) se desconforto respiratório leve, imunossupressão presente ou problemas cardiovasculares.
- Proceder com intubação endotraqueal caso não haja resposta à VNI. O procedimento deve ser realizado por um profissional treinado e experiente, utilizando precauções para aerossóis.
- Implementar ventilação mecânica usando volumes correntes mais baixos (4-8 ml / kg de peso corporal previsto, PBW) e pressões inspiratórias mais baixas (pressão de platô <30 cmH<sub>2</sub>O).

- Colocar pacientes com SDRA grave em posição prona pode melhorar a oxigenação, mas deve ser garantida a segurança do paciente.
- Adotar uma estratégia conservadora de gerenciamento de fluidos para pacientes com SDRA sem hipoperfusão tecidual.
- Evitar que o paciente se desconecte do ventilador, o que resulta em perda de PEEP e atelectasia. Use cateteres em linha para sucção das vias aéreas e prenda o tubo endotraqueal quando for necessário desconectar (por exemplo, transferir para um ventilador de transporte).

### gerenciamento do choque séptico

- Reconhecer o choque séptico em adultos quando houver suspeita ou confirmação de infecção e os vasopressores forem necessários para manter a pressão arterial média (PAM)  $\geq 65$  mmHg E o lactato é  $\geq 2$  mmol / L, na ausência de hipovolemia.
- Reconheça o choque séptico em crianças com qualquer hipotensão (pressão arterial sistólica [PAS]  $< 5^{\circ}$  centil ou  $> 2$  DP abaixo do normal para a idade) ou 2-3 dos seguintes: estado mental alterado; taquicardia ou bradicardia (FC  $< 90$  bpm ou  $> 160$  bpm em bebês e FC  $< 70$  bpm ou  $> 150$  bpm em crianças); recarga capilar prolongada ( $> 2$  s) ou vasodilatação quente com pulsos delimitadores; taquipnéia; pele manchada ou erupção petequial ou purpúrica; aumento de lactato; oligúria; hipertermia ou hipotermia.
- Na ressuscitação do choque séptico em adultos, administre pelo menos 30 ml / kg de cristalóide isotônico em adultos nas primeiras 3 horas. Na ressuscitação do choque séptico em crianças em locais com bons recursos, administre 20 ml / kg em bolus rápido e até 40-60 ml / kg nas primeiras 1 horas.
- Não use soluções hipotônicas ou baseadas em amidos para ressuscitação.
- Administre vasopressores quando o choque persistir durante ou após a ressuscitação hídrica.
- Se os cateteres venosos centrais não estiverem disponíveis, os vasopressores podem ser administrados por meio de um IV periférico, mas use uma veia grande e monitore de perto os sinais de extravasamento e necrose tecidual local. Se ocorrer extravasamento, pare a infusão. Os vasopressores também podem ser administrados através de agulhas intraósseas.
- Considere administrar hidrocortisona intravenosa (até 200mg/dia) ou prednisona (até 75mg/dia) em pacientes com choque persistente que necessitem de doses crescentes de vasopressores.

## prevenção de complicações

**Tabela 2.** Intervenções a serem implementadas para evitar complicações/ agravos do paciente.

| Resultado Antecipado                                                      | Intervenções                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Reduzir dias de Ventilação Mecânica Invasiva                              | Utilizar protocolos de desmame que incluam avaliação diária da capacidade respiratória espontânea.<br>Minimizar a sedação, contínua ou intermitente, visando pontos finais de titulação específicos ou com interrupções diárias de infusões sedativas contínuas.                                                                                                                                                                                                                                          |
| Reduzir incidência de pneumonia associada à ventilação                    | Prefira intubação oral à nasal e realize higiene oral regularmente.<br>Mantenha o paciente em posição semireclinada.<br>Use sistema de sucção fechado; drene periodicamente e descarte o condensado em tubulação.<br>Utilize um novo circuito de ventilação para cada paciente; realize a troca sempre que estiver sujo ou danificado, mas não rotineiramente.<br>Troque o umidificador quando houver mau funcionamento, sujidades ou a cada 5-7 dias.<br>Reduza o tempo de Ventilação mecânica invasiva. |
| Reduzir incidência de tromboembolismo venoso                              | Use profilaxia farmacológica em pacientes sem contraindicação. Se houver contraindicações, use profilaxia mecânica.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Reduzir incidência de infecção sanguínea por catéter                      | Adote uma lista simples de verificação para lembrete da data de inserção do catéter e sua remoção quando não for mais necessário.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Minimizar ocorrência de úlceras de decúbito                               | Promover mudança de decúbito a cada 2 horas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Reduzir incidência de úlceras por estresse e sangramento gastrointestinal | Ofertar nutrição enteral precoce (entre 24-48 horas da admissão)<br>Administrar bloqueadores dos receptores de histamina-2 ou inibidores de bomba de prótons em pacientes com fatores para sangramento gastrointestinal (coagulopatias, hepatopatias, outros)                                                                                                                                                                                                                                             |
| Reduzir incidência de doenças relacionadas à permanência em UTI           | Mobilidade precoce do paciente no início da doença, quando for seguro realizar.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

Fonte: WORLD HEALTH ORGANIZATION. jan.2020

## Considerações especiais para gestantes

As gestantes com suspeita ou confirmação de 2019-nCoV devem ser tratadas com terapias de suporte, conforme descrito acima, levando em consideração as adaptações fisiológicas da gravidez. O uso de agentes terapêuticos em investigação fora de um estudo 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 obstetria e comitê de ética.

As decisões sobre o parto de emergência e a interrupção da gravidez são desafiadoras e baseadas em muitos fatores: idade gestacional, condição materna e estabilidade fetal. As consultas com especialistas em obstetria, neonatal e terapia intensiva (dependendo da condição da mãe) são essenciais.



# Medidas de prevenção e controle

A implementação de precauções padrão constitui a principal medida de prevenção da transmissão entre pacientes e profissionais de saúde e deve ser adotada no cuidado de todos os pacientes (antes da chegada ao serviço de saúde, na chegada, triagem, espera e durante toda assistência prestada) independentemente dos fatores de risco ou doença de base, garantindo que as políticas e práticas internas minimizem a exposição a patógenos respiratórios, incluindo o 2019-nCoV.

## Implementação de Precauções Padrão

Como atualmente não existe vacina para prevenção de infecção por 2019-nCoV, a melhor maneira de prevenir é evitar a exposição ao vírus. Considerando que, até o momento, não há comprovação de que o novo coronavírus esteja circulando no Brasil, não há precauções adicionais recomendadas para o público em geral, mas devem ser reforçadas ações preventivas diárias que possam auxiliar na prevenção de propagação de vírus respiratórios:

- Higiene frequente das mãos com água e sabão ou preparação alcoólica.
- Evitar tocar olhos, nariz e boca sem higienização adequada das mãos.
- Evitar contato próximo com pessoas doentes.
- Cobrir boca e nariz ao tossir ou espirrar, com cotovelo flexionado ou utilizando-se de um lenço descartável.
- Ficar em casa e evitar contato com pessoas quando estiver doente.
- Limpar e desinfetar objetos e superfícies tocados com frequência.

## Reconhecimento e Classificação de Pacientes com Síndrome Respiratória por Novo Coronavírus

Os serviços de saúde devem adotar medidas para garantir que todos os casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo 2019-nCoV ou outra infecção respiratória sigam os procedimentos de higiene respiratória, etiqueta de tosse e higiene das mãos durante o período de permanência na unidade. Para isso podem usufruir de alertas visuais (cartazes, placas, pôsteres) na entrada dos serviços e em locais estratégicos.

Todos os pacientes que buscarem os serviços de saúde (Atenção Primária à Saúde, Unidade de Pronto Atendimento, Pronto Socorro, Atendimento Pré-Hospitalar Móvel e Hospitais), deverão ser submetidos a triagem clínica que inclui reconhecer precocemente um caso suspeito e, se necessário, encaminhamento imediato do mesmo para uma área separada dos demais que contenha suprimentos de higiene respiratória e das mãos.

Conforme as informações disponíveis até o momento, sugere-se que a via de transmissão pessoa a pessoa do novo coronavírus (2019-nCoV) seja por gotículas respiratórias ou contato. Qualquer pessoa que tenha contato próximo (dentro de 1 metro) com alguém que tenha sintomas respiratórios (por exemplo, espirros, tosse etc.) está em risco de ser exposta a gotículas respiratórias potencialmente infecciosas.

Portanto, os profissionais de saúde deverão redobrar a atenção a detecção de possíveis casos suspeitos durante ou antes da triagem e registro dos pacientes, procedendo com a oferta de máscaras cirúrgicas a sintomáticos respiratórios. A partir do atendimento, deverá ser esclarecido ao paciente a hipótese diagnóstica inicial, considerando as definições de caso previamente apresentadas para o 2019-nCoV e possíveis sinais de gravidade.

## Controle de Infecção Relacionado à Assistência à Saúde

### atendimento pré-hospitalar móvel de urgência e transporte interinstitucional de casos suspeitos ou confirmados

- Isolar precocemente pacientes suspeitos durante o transporte. Os mesmos deverão utilizar máscara cirúrgica todo o momento, desde a identificação até chegada ao local de isolamento.
- Melhorar a ventilação do veículo para aumentar a troca de ar durante o transporte.
- Utilizar Equipamento de Proteção Individual (EPI) quando em contato com o caso suspeito, conforme Tabela 1.
- Realizar higiene das mãos com preparação alcoólica frequentemente.
- Orientar pacientes e possíveis acompanhantes quanto à importância da higienização frequente das mãos.
- Comunicar imediatamente aos profissionais dos serviços de atendimento ambulatorial ou pronto atendimento se caso suspeito ou confirmado.
- Limpar e desinfetar todas as superfícies internas do veículo após a realização do transporte. A desinfecção pode ser feita com álcool a 70%, hipoclorito de

sódio ou outro desinfetante indicado para este fim e seguindo procedimento operacional padrão definido para a atividade de limpeza e desinfecção do veículo e seus equipamentos.

- Reforçar a provisão de todos os insumos (máscaras cirúrgicas, máscaras N95, sabonete líquido ou preparação alcoólica, lenços de papel, avental impermeável, óculos de proteção e luvas de procedimento) do veículo de transporte.

**Observação:** Deve-se evitar o transporte interinstitucional de casos suspeitos ou confirmados. Se a transferência do paciente for realmente necessária, este deve utilizar máscara cirúrgica, obrigatoriamente.

### atendimento ambulatorial, pronto atendimento e assistência hospitalar

- Estabelecer previamente critérios de triagem para identificação e atendimento dos casos.
- Orientar os trabalhadores dos serviços de saúde quanto aos cuidados e medidas de prevenção a serem adotadas.
- Disponibilizar máscara cirúrgica para pacientes e acompanhantes e orientar sobre a higiene adequada das mãos.
- Manter casos suspeitos em área separada até atendimento ou encaminhamento ao serviço de referência (se necessário), limitando sua movimentação fora da área de isolamento.
- Orientar os pacientes a cobrir boca e nariz ao tossir ou espirrar (com cotovelo flexionado ou utilizando-se de um lenço descartável para higiene nasal), evitar o toque em mucosas de olho, nariz e boca e realizar higiene das mãos frequentemente.
- Prover lenços descartáveis para higiene nasal na sala de espera e lixeira com acionamento por pedal para o descarte de lenços.
- Prover dispensadores com preparações alcoólicas (sob as formas gel ou solução) para a higiene das mãos nas salas de espera e estimular a higiene das mãos após contato com secreções respiratórias.
- Prover condições para higiene simples das mãos: lavatório/pia com dispensador de sabonete líquido, suporte para papel toalha, papel toalha, lixeira com tampa e abertura sem contato manual.
- Manter os ambientes ventilados.

- Eliminar ou restringir o uso de itens compartilhados por pacientes como canetas, pranchetas e telefones.
- Realizar a limpeza e desinfecção das superfícies do consultório e de outros ambientes utilizados pelo paciente.
- Realizar a limpeza e desinfecção de equipamentos e produtos para saúde que tenha sido utilizado na assistência ao paciente.
- Orientar os profissionais de saúde para que evitem tocar superfícies próximas ao paciente e aquelas fora do ambiente próximo ao paciente, com luvas ou outros EPI contaminados ou mãos contaminadas.
- Se houver necessidade de encaminhamento do paciente para outro serviço de saúde, sempre notificar previamente o serviço referenciado.
- A provisão de todos os insumos (máscaras cirúrgicas, máscaras N95, PFF2 ou equivalente, sabonete líquido ou preparação alcoólica, lenços de papel, avental impermeável, gorro, óculos de proteção, luvas de procedimento, higienizantes para o ambiente e outros) deve ser reforçada pelo serviço de saúde.
- Todos os casos suspeitos deverão ser encaminhados a um hospital de referência para isolamento, avaliação e tratamento. Os casos leves, a critério médico, poderão receber alta e manter isolamento em domicílio, desde que instituídas medidas de precaução domiciliar.

**Atenção:** não se deve circular pelo serviço de saúde utilizando os EPI. Estes devem ser imediatamente removidos após a saída do quarto, enfermaria ou área de isolamento.

**Tabela 3.** Recomendação de medidas a serem implementadas para prevenção e controle da disseminação do novo coronavírus (2019-nCoV):

|                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Casos suspeitos ou confirmados e acompanhantes | <ul style="list-style-type: none"> <li>- usar máscara cirúrgica;</li> <li>- usar lenços de papel (para tosse, espirros, secreção nasal);</li> <li>- orientar etiqueta respiratória;</li> <li>- higiene das mãos frequente com água e sabonete líquido ou preparação alcoólica.</li> </ul> |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

*Continua*

## Continuação

|                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Profissionais de Saúde responsáveis pelo atendimento de casos suspeitos ou confirmados          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- higiene das mãos com preparação alcoólica frequentemente;</li> <li>- gorro;</li> <li>- óculos de proteção ou protetor facial;</li> <li>- máscara;</li> <li>- avental impermeável de mangas longas;</li> <li>- luvas de procedimento.</li> </ul> <p><b>Atenção:</b> deverão ser utilizadas máscaras de proteção respiratória (respirador particulado) com eficácia mínima na filtração de 95% de partículas de até 0,3µ (tipo N95, N99, N100, PFF2 ou PFF3), sempre que realizar procedimentos geradores de aerossóis como por exemplo, intubação ou aspiração traqueal, ventilação não invasiva, ressuscitação cardiopulmonar, ventilação manual antes da intubação, indução de escarro, coletas de amostras nasotraqueais e broncoscopias.</p> <p><b>Para realização de outros procedimentos não geradores de aerossóis, avaliar a disponibilidade da N95 ou equivalente no serviço. Não havendo disponibilidade é obrigatório o uso da máscara cirúrgica.</b></p> |
| Profissionais de apoio (limpeza, manutenção, nutrição e outros)                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- higiene das mãos com preparação alcoólica frequentemente;</li> <li>- gorro</li> <li>- óculos de proteção ou protetor facial;</li> <li>- máscara cirúrgica;</li> <li>- avental impermeável de mangas longas;</li> <li>- luvas de procedimento.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Minimizar ocorrência de úlceras de decúbito                                                     | Promover mudança de decúbito a cada 2 horas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Recepcionistas, vigilantes ou outros que atuem no acolhimento dos pacientes no serviço de saúde | <ul style="list-style-type: none"> <li>- higiene das mãos com água e sabonete líquido ou preparação alcoólica frequentemente;</li> <li>- máscara cirúrgica.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Reduzir incidência de doenças relacionadas à permanência em UTI                                 | Mobilidade precoce do paciente no início da doença, quando for seguro realizar.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

Fonte: Nota Técnica nº 04/2020 - GVIMS/GGTES/ANVISA.

**Observação 1:** Todas essas medidas são baseadas no conhecimento atual sobre os casos de infecção pelo novo coronavírus e podem ser alteradas conforme novas informações forem disponibilizadas.

**Observação 2:** Usar uma máscara cirúrgica é uma das medidas de prevenção para limitar a propagação de doenças respiratórias, incluindo o novo coronavírus (2019-nCoV). No entanto, apenas o uso da máscara cirúrgica é insuficiente para fornecer o nível seguro de proteção e outras medidas igualmente relevantes devem ser adotadas, como a higiene das mãos frequentemente com água e sabonete líquido ou preparação alcoólica antes e após a utilização das máscaras.

Usar máscaras quando não indicado pode gerar custos desnecessários e criar uma falsa sensação de segurança que pode levar a negligenciar outras medidas como práticas de higiene das mãos.

Além disso, a máscara deve estar apropriadamente ajustada à face para garantir sua eficácia e reduzir o risco de transmissão. Todos os profissionais devem ser orientados sobre como usar, remover e descartar as máscaras e higienizar as mãos antes e após o uso.

**Observação 3:** Procedimentos que podem gerar aerossóis devem ser realizados, preferencialmente, em unidade de isolamento respiratório com pressão negativa e filtro HEPA. Na ausência desse tipo de unidade, colocar o paciente em quarto com portas fechadas e restringir o número de profissionais durante estes procedimentos (que deverão ser realizados obrigatoriamente com máscara de proteção respiratória - tipo N95, PFF2 ou equivalente).

## Equipamentos de Proteção Individual (EPI)

### máscara cirúrgica

Deve ser utilizada para evitar a contaminação da boca e nariz do profissional por gotículas respiratórias, quando o mesmo atuar a uma distância inferior a 1 (um)

metro do paciente suspeito ou confirmado de infecção pelo novo coronavírus (2019-nCoV):

- Coloque a máscara cuidadosamente para cobrir a boca e nariz e amarre com segurança para minimizar os espaços entre a face e a máscara;
- Enquanto estiver em uso, evite tocar na máscara;
- Remova a máscara usando a técnica apropriada (ou seja, não toque na frente, mas remova sempre por trás);
- Após a remoção ou sempre que tocar inadvertidamente em uma máscara usada, deve-se realizar a higiene das mãos;
- Substitua as máscaras usadas por uma nova máscara limpa e seca assim que esta tornar-se úmida;
- Não reutilize máscaras descartáveis.

**Observação:** Máscaras de tecido não são recomendadas, sob qualquer circunstância.

### **máscara de proteção respiratória**

Quando o profissional atuar em procedimentos com risco de geração de aerossol nos pacientes com infecção suspeita ou confirmada pelo novo coronavírus (2019-nCoV) deve utilizar a máscara de proteção respiratória (respirador particulado) com eficácia mínima na filtração de 95% de partículas de até 0,3 (tipo N95, N99, N100, PFF2 ou PFF3). A máscara deverá estar apropriadamente ajustada à face e nunca deve ser compartilhada entre profissionais. A forma de uso, manipulação e armazenamento deve seguir as recomendações do fabricante.

### **luvas**

As luvas de procedimentos não cirúrgicos devem ser utilizadas quando houver risco de contato das mãos do profissional com sangue, fluidos corporais, secreções, excreções, mucosas, pele não íntegra e artigos ou equipamentos contaminados, de forma a reduzir a possibilidade de transmissão do novo coronavírus (2019-nCoV) para o trabalhador de saúde, assim como de paciente para paciente por meio das mãos do profissional.

Quando o procedimento a ser realizado no paciente exigir técnica asséptica, devem ser utilizadas luvas estéreis (de procedimento cirúrgico). As recomendações quanto ao uso de luvas por profissionais de saúde são:

- Troque as luvas sempre que for entrar em contato com outro paciente.

- Troque também durante o contato com o paciente, se for mudar de um sítio corporal contaminado para outro limpo, ou quando esta estiver danificada.
- Nunca toque desnecessariamente superfícies e materiais (tais como telefones, maçanetas, portas) quando estiver com luvas.
- Não lavar ou usar novamente o mesmo par de luvas (as luvas não devem ser reutilizadas).
- O uso de luvas não substitui a higiene das mãos.
- Proceder à higiene das mãos imediatamente após a retirada das luvas.
- Observe a técnica correta de remoção de luvas para evitar a contaminação das mãos.

### **protetor ocular ou protetor de face**

Os óculos de proteção ou protetores faciais (que cubram a frente e os lados do rosto) devem ser utilizados quando houver risco de exposição do profissional a respingos de sangue, secreções corporais e excreções. Devem ser de uso exclusivo para cada profissional responsável pela assistência sendo necessária a higiene correta após o uso.

Sugere-se para a desinfecção, o uso de hipoclorito de sódio ou outro desinfetante recomendado pelo fabricante do equipamento de proteção.

### **capote/avental**

O capote ou avental deve ser impermeável e utilizado durante procedimentos onde há risco de respingos de sangue, fluidos corpóreos, secreções e excreções, a fim de evitar a contaminação da pele e roupa do profissional. Deve ser de mangas longas, punho de malha ou elástico e abertura posterior. Além disso, deve ser confeccionado com material de boa qualidade, não alergênico e resistente; proporcionar barreira antimicrobiana efetiva, permitir a execução de atividades com conforto e estar disponível em vários tamanhos.

O capote ou avental sujo deve ser removido e descartado após a realização do procedimento e antes de sair do quarto do paciente ou da área de assistência. Após a remoção do capote deve-se imediatamente proceder a higiene das mãos para evitar a transmissão dos vírus para o profissional, pacientes e ambiente.

**Atenção:** todos os profissionais (próprios ou terceirizados) deverão ser capacitados para a prevenção da transmissão de agentes infecciosos e treinados para uso correto dos EPI.



## isolamento

O isolamento dos casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo novo coronavírus (2019-nCoV) deve ser realizado, preferencialmente, em quarto privativo com porta fechada e bem ventilado. Caso o serviço de saúde não disponha de quartos privativos em número suficiente para atendimento necessário, deve-se proceder com o isolamento por coorte, ou seja, separar em uma mesma enfermaria ou área os pacientes com suspeita ou confirmação para 2019-nCoV. Deverá ser respeitada distância mínima de 1 metro entre os leitos e restringir ao máximo o número de acessos à área (inclusive de visitantes).

Os profissionais de saúde que atuarem na assistência direta aos casos suspeitos ou confirmados devem ser organizados para trabalharem somente na área de isolamento, evitando circulação para outras área de assistência.

A área estabelecida como isolamento deverá ser devidamente sinalizada, inclusive quanto às medidas de precaução a serem adotadas: padrão, gotículas e contato ou aerossóis.

Normas e rotinas de procedimento deverão ser elaboradas e disponibilizadas pelo serviço de saúde a todos os profissionais envolvidos na assistência aos casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo novo coronavírus (2019-nCoV).

A descontinuação das precauções e isolamento deverão ser determinadas caso a caso, e conjunto com as autoridades de saúde locais, estaduais e federais.

## processamento de produtos para saúde

Deverá ser realizado de acordo com as características, finalidade de uso e orientação dos fabricantes e métodos escolhidos, uma vez que, até o momento, não há uma orientação especial quanto ao processamento de equipamentos, produtos para saúde ou artigos utilizados na assistência a casos suspeitos ou confirmados do novo coronavírus (2019-nCoV).

Além disso, as determinações previstas na RDC nº 15, de 15 de março de 2012, da Anvisa, que dispõe sobre os requisitos de boas práticas para o processamento de produtos para saúde e dá outras providências, deverão ser seguidas.

## limpeza e desinfecção de superfícies

Não há recomendação diferenciada para a limpeza e desinfecção de superfícies em contato com casos suspeitos ou confirmados pelo 2019-nCoV. Os princípios básicos para tal ação estão descritos no Manual para a Limpeza e Desinfecção de Superfícies, da Anvisa, destacando-se:

- Medidas de precaução, bem como o uso do EPI, devem ser apropriadas para a atividade a ser exercida e necessárias ao procedimento.

- Nunca varrer superfícies a seco, pois esse ato favorece a dispersão de microrganismos que são veiculados pelas partículas de pó. Utilizar varredura úmida que pode ser realizada com mops ou rodo e panos de limpeza de pisos.
- Para a limpeza dos pisos devem ser seguidas técnicas de varredura úmida, ensaboar, enxaguar e secar. Os desinfetantes com potencial para limpeza de superfícies incluem aqueles à base de cloro, alcoóis, alguns fenóis e iodóforos e o quaternário de amônio.
- É recomendado o uso de kits de limpeza e desinfecção de superfícies específicos para pacientes em isolamento de contato.
- Todos os equipamentos deverão ser limpos a cada término da jornada de trabalho, ainda com os profissionais usando EPI e evitando contato com os materiais infectados.
- A frequência de limpeza das superfícies pode ser estabelecida para cada serviço, de acordo com o protocolo da instituição.

### processamento de roupas

Pode-se adotar o mesmo processo estabelecido para as roupas provenientes de outros pacientes em geral, não sendo necessário nenhum ciclo de lavagem especial. Porém, na retirada da roupa suja deve-se haver mínima agitação e manuseio, observando as medidas de precaução já citadas anteriormente. Em locais onde haja tubo de queda, as roupas provenientes dos isolamentos não deverão ser transportadas por esse meio.

### tratamento de resíduos

Conforme o que se sabe até o momento, o novo coronavírus (2019-nCoV) pode ser enquadrado como agente biológico classe de risco 3, seguindo a Classificação de Risco dos Agentes Biológicos publicada em 2017 pelo Ministério da Saúde, sendo sua transmissão de alto risco individual e moderado risco para a comunidade.

Portanto, todos os resíduos provenientes da assistência a pacientes suspeitos ou confirmados de infecção pelo novo coronavírus (2019-nCoV) devem ser enquadrados na categoria A1, conforme Resolução RDC/Anvisa no 222, de 28 de março de 2018.

Os resíduos devem ser acondicionados, em saco branco leitoso, que devem ser substituídos quando atingirem 2/3 de sua capacidade ou pelo menos 1 vez a cada 48 horas e identificados pelo símbolo de substância infectante, com rótulos de fundo branco, desenho e contornos pretos. Os sacos devem estar contidos em recipientes de material lavável, resistente à punctura, ruptura, vazamento e tombamento, com tampa provida de sistema de abertura sem contato manual, com cantos arredondados.

Estes resíduos devem ser tratados antes da disposição final ambientalmente adequada.

Outras informações podem ser obtidas por meio de consulta ao endereço eletrônico:

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+T%C3%A9cnica+n+o4-2020+GVIMS-GGTES-ANVISA/ab598660-3de4-4f14-8e6f-b9341c196b28>

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145247 em 22/07/2021 às 17:20:36

# Notificação

A infecção humana pelo 2019-nCoV é uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), segundo anexo II do Regulamento Sanitário Internacional. Portanto, trata-se de um evento de saúde pública de notificação imediata.

## Como Notificar ao Centro de Informações Estratégicas em Vigilância em Saúde (CIEVS)

A notificação imediata deve ser realizada pelo meio de comunicação mais rápido disponível, em até 24 horas a partir do conhecimento de caso que se enquadre na definição de suspeito, como determina a Portaria de Consolidação Nº 04, anexo V, capítulo I, seção I (<http://j.mp/portariadeconsolidacao4ms>).

A Rede CIEVS dispõe dos seguintes meios para receber a notificação de casos suspeitos do novo coronavírus e outros eventos de saúde pública:

### meio telefônico (local)

Segundo a hierarquia do SUS, se a secretaria de saúde do estado ou município dispor de estrutura e fluxos para receber as notificações de emergências epidemiológicas e casos suspeitos do novo coronavírus, inclusive nos finais de semana, feriados e período noturno, o profissional deverá notificar, preferencialmente, as vigilâncias locais.

### meio telefônico (nacional)

O CIEVS oferece aos profissionais de saúde o serviço de atendimento, gratuito, 24 horas por dia durante todos os dias da semana, denominado Disque Notifica (0800-644-6645). Por meio deste serviço, o profissional de saúde será atendido por um técnico capacitado para receber a notificação e dar encaminhamento adequado conforme protocolos estabelecidos no SUS para a investigação local, por meio da Rede CIEVS (Rede Nacional de Alerta e Resposta às Emergências em Saúde Pública)

### meio eletrônico

**E-notifica** ([notifica@saude.gov.br](mailto:notifica@saude.gov.br)): notificação por meio do correio eletrônico do CIEVS.meio da Rede CIEVS (Rede Nacional de Alerta e Resposta às Emergências em Saúde Pública)

**FormSUScap (<https://redcap.saude.gov.br>):** esta plataforma é a versão para mobile do FormSUS. Implantado em 2019, o FormSUScap é uma solução mais segura, versátil e flexível para coleta padronizada de informações. A plataforma dispõe de aplicativos para dispositivos móveis e os formulários são responsivos, ou seja, se adaptam para a tela do equipamento. Esta solução não é um sistema de informação.

**FormSUScap 2019-nCoV (<http://bit.ly/2019-ncov>):** Este formulário deve ser utilizado para envio das informações padronizadas sobre casos suspeitos do novo coronavírus pelos serviços públicos e privados. Todas as informações inseridas serão disponibilizadas em tempo real para a Rede CIEVS que será responsável para encaminhar para a autoridade local responsável.

Por determinação da Organização Mundial da Saúde, os países devem enviar informações padronizadas de casos suspeitos que ocorram no seu território. Considerando a inexistência de sistema de informação que contemple essas informações, o Ministério da Saúde recomenda que todos os casos notificados aos Estados, Distrito Federal e Municípios, sejam transcritos para esse formulário em até 24 horas a partir do conhecimento do caso. Caso desejar, ao final da submissão, o formulário permite que seja gerado um arquivo eletrônico e pode ser salvo pelo usuário.

**CID 10 - Infecção humana pelo novo Coronavírus (2019-nCoV):** o código para registro de casos, conforme as definições, será o U07.1 – Infecção pelo novo Coronavírus (2019-nCoV).

Ao preencher o formulário eletrônico de notificação, baixar o PDF da ficha de notificação e enviar eletronicamente para a autoridade local, caso a notificação seja de unidade privada ou pública.

# Referências

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico nº 01 Secretaria de Vigilância em Saúde SVS/MS-COE** - Jan. 2020. Disponível em: <http://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/janeiro/28/Boletim-epidemiologicoSVS-28jan20.pdf>.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de tratamento de Influenza: 2017**. Brasília, 2018. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_tratamento\\_influenza\\_2017.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_tratamento_influenza_2017.pdf).

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento do Complexo Industrial e Inovação em Saúde. **Classificação de risco dos agentes biológicos** - 3ª Ed. 2017.

\_\_\_\_\_. ANVISA. **Nota Técnica 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 (2019-nCoV). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+T%C3%A9cnica+n+04-2020+GVIMS-GGTES-ANVISA/ab598660-3de4-4f14-8e6f-b9341c196b28>.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Known or Patients Under Investigation for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) in a Healthcare Setting, 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control.html>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance**. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Advice on the use of masks the community, during home care and in health care settings in the context of the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak Interim guidance** 29 January 2020 WHO/nCov/IPC\_Masks/2020.1. Disponível: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected. Interim guidance**. January 2020. Disponível em: [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).

“

O Ministério da Saúde reforça a recomendação sobre a necessidade de as autoridades de saúde e todo o corpo clínico e de apoio manterem o sigilo da identidade dos casos.

Esta medida visa a evitar estigma social aos pacientes e resguardar o direito à inviolabilidade de sua privacidade.

O não cumprimento dessa medida sujeita o infrator a ações administrativas e penais.

”



DISQUE SAÚDE  
**136**  
Ouvidoria Geral do SUS  
[www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



PÁTRIA AMADA  
**BRASIL**  
GOVERNO FEDERAL

**ANEXO 01:****Protocolo Para Uso Racional da Sedação e Analgesia em Situação de Crise – UPAs de Curitiba**

| PROTOCOLO DE SEDAÇÃO E ANALGESIA - UPAS CURITIBA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | versão 1.0 de 31/07/2020                                                                                  |               |           |                  |           |                                          |                                                             |               |                                                                             |   |                  |                                                               |                                  |               |                                                              |                      |                |                                            |    |                            |                                                                                   |                                    |              |                                                                                      |                                                                   |                  |                                                                         |    |                            |                                                                                                         |           |              |                                          |                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------|------------------|-----------|------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------|---|------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------|--------------------------------------------------------------|----------------------|----------------|--------------------------------------------|----|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------|----|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PASSO 01:<br>Monitorização da dor com ajuste da analgesia a cada 2-4 horas, registrando em prontuário ou ficha específica de controle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | CONSCIENTE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Utilizar a Escala Numérica de Avaliação da Dor para paciente alertas e capazes de comunicar (mesmo que em Ventilação Mecânica)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | OBJETIVO                                                                                                  |               |           |                  |           |                                          |                                                             |               |                                                                             |   |                  |                                                               |                                  |               |                                                              |                      |                |                                            |    |                            |                                                                                   |                                    |              |                                                                                      |                                                                   |                  |                                                                         |    |                            |                                                                                                         |           |              |                                          |                                                                                                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p><b>Escala Numérica</b></p> <p>Sem Dor <table><tr><td>0</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td></tr></table> Dor Máxima</p> <p>1-3: dor leve -----&gt; analgésicos não opióides (dipirona, paracetamol, AINE's)<br/>4-6: dor moderada -&gt; opióides fracos via oral (codeína / tramadol)<br/>7-10: dor intensa ----&gt; opióides potentes parenterais (morfina/fentanil)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0                                                                                                         | 1             | 2         | 3                | 4         | 5                                        | 6                                                           | 7             | 8                                                                           | 9 | 10               | MANTER <3                                                     |                                  |               |                                                              |                      |                |                                            |    |                            |                                                                                   |                                    |              |                                                                                      |                                                                   |                  |                                                                         |    |                            |                                                                                                         |           |              |                                          |                                                                                                                                                                    |
| 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 3                                                                                                         | 4             | 5         | 6                | 7         | 8                                        | 9                                                           | 10            |                                                                             |   |                  |                                                               |                                  |               |                                                              |                      |                |                                            |    |                            |                                                                                   |                                    |              |                                                                                      |                                                                   |                  |                                                                         |    |                            |                                                                                                         |           |              |                                          |                                                                                                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | INCONSCIENTE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Utilizar a Behavioral Pain Scale (BPS) para pacientes incapazes de se comunicar, mas que se possa observar comportamento (como sedados sob ventilação mecânica invasiva)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | OBJETIVO                                                                                                  |               |           |                  |           |                                          |                                                             |               |                                                                             |   |                  |                                                               |                                  |               |                                                              |                      |                |                                            |    |                            |                                                                                   |                                    |              |                                                                                      |                                                                   |                  |                                                                         |    |                            |                                                                                                         |           |              |                                          |                                                                                                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <table><tr><th>Item</th><th>Descrição</th><th>Pontuação</th></tr><tr><td rowspan="4">Expressão facial</td><td>Relaxada</td><td>1</td></tr><tr><td>Parcialmente contraída (por exemplo: abaixamento palpebral)</td><td>2</td></tr><tr><td>Completamente contraída (olhos fechados)</td><td>3</td></tr><tr><td>Contorção facial</td><td>4</td></tr><tr><td rowspan="4">Movimento dos membros superiores</td><td>Sem movimento</td><td>1</td></tr><tr><td>Movimentação parcial</td><td>2</td></tr><tr><td>Movimentação completa com flexão dos dedos</td><td>3</td></tr><tr><td>Permanentemente contraídos</td><td>4</td></tr><tr><td rowspan="4">Conforto com o ventilador mecânico</td><td>Tolerante</td><td>1</td></tr><tr><td>Tosse, mas tolerante à ventilação mecânica a maior parte do tempo</td><td>2</td></tr><tr><td>Brigando com o ventilador</td><td>3</td></tr><tr><td>Sem controle da ventilação</td><td>4</td></tr></table> <p>1-3: sem dor<br/>3-4: alguma dor<br/>≥5: dor significativa    titular opiáceos EV (contínuo se possível) para manter &lt;5</p> <p>Administrar bolus de opiáceo forte antes de bolus de sedativos se persistir dissincronia na ventilação mecânica mesmo após o correto ajuste dos parâmetros ventilatórios ou agitação psicomotora.</p> | Item                                                                                                      | Descrição     | Pontuação | Expressão facial | Relaxada  | 1                                        | Parcialmente contraída (por exemplo: abaixamento palpebral) | 2             | Completamente contraída (olhos fechados)                                    | 3 | Contorção facial | 4                                                             | Movimento dos membros superiores | Sem movimento | 1                                                            | Movimentação parcial | 2              | Movimentação completa com flexão dos dedos | 3  | Permanentemente contraídos | 4                                                                                 | Conforto com o ventilador mecânico | Tolerante    | 1                                                                                    | Tosse, mas tolerante à ventilação mecânica a maior parte do tempo | 2                | Brigando com o ventilador                                               | 3  | Sem controle da ventilação | 4                                                                                                       | MANTER <5 |              |                                          |                                                                                                                                                                    |
| Item                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Descrição                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Pontuação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                           |               |           |                  |           |                                          |                                                             |               |                                                                             |   |                  |                                                               |                                  |               |                                                              |                      |                |                                            |    |                            |                                                                                   |                                    |              |                                                                                      |                                                                   |                  |                                                                         |    |                            |                                                                                                         |           |              |                                          |                                                                                                                                                                    |
| Expressão facial                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Relaxada                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                           |               |           |                  |           |                                          |                                                             |               |                                                                             |   |                  |                                                               |                                  |               |                                                              |                      |                |                                            |    |                            |                                                                                   |                                    |              |                                                                                      |                                                                   |                  |                                                                         |    |                            |                                                                                                         |           |              |                                          |                                                                                                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Parcialmente contraída (por exemplo: abaixamento palpebral)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                           |               |           |                  |           |                                          |                                                             |               |                                                                             |   |                  |                                                               |                                  |               |                                                              |                      |                |                                            |    |                            |                                                                                   |                                    |              |                                                                                      |                                                                   |                  |                                                                         |    |                            |                                                                                                         |           |              |                                          |                                                                                                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Completamente contraída (olhos fechados)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                           |               |           |                  |           |                                          |                                                             |               |                                                                             |   |                  |                                                               |                                  |               |                                                              |                      |                |                                            |    |                            |                                                                                   |                                    |              |                                                                                      |                                                                   |                  |                                                                         |    |                            |                                                                                                         |           |              |                                          |                                                                                                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Contorção facial                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                           |               |           |                  |           |                                          |                                                             |               |                                                                             |   |                  |                                                               |                                  |               |                                                              |                      |                |                                            |    |                            |                                                                                   |                                    |              |                                                                                      |                                                                   |                  |                                                                         |    |                            |                                                                                                         |           |              |                                          |                                                                                                                                                                    |
| Movimento dos membros superiores                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Sem movimento                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                           |               |           |                  |           |                                          |                                                             |               |                                                                             |   |                  |                                                               |                                  |               |                                                              |                      |                |                                            |    |                            |                                                                                   |                                    |              |                                                                                      |                                                                   |                  |                                                                         |    |                            |                                                                                                         |           |              |                                          |                                                                                                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Movimentação parcial                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                           |               |           |                  |           |                                          |                                                             |               |                                                                             |   |                  |                                                               |                                  |               |                                                              |                      |                |                                            |    |                            |                                                                                   |                                    |              |                                                                                      |                                                                   |                  |                                                                         |    |                            |                                                                                                         |           |              |                                          |                                                                                                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Movimentação completa com flexão dos dedos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                           |               |           |                  |           |                                          |                                                             |               |                                                                             |   |                  |                                                               |                                  |               |                                                              |                      |                |                                            |    |                            |                                                                                   |                                    |              |                                                                                      |                                                                   |                  |                                                                         |    |                            |                                                                                                         |           |              |                                          |                                                                                                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Permanentemente contraídos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                           |               |           |                  |           |                                          |                                                             |               |                                                                             |   |                  |                                                               |                                  |               |                                                              |                      |                |                                            |    |                            |                                                                                   |                                    |              |                                                                                      |                                                                   |                  |                                                                         |    |                            |                                                                                                         |           |              |                                          |                                                                                                                                                                    |
| Conforto com o ventilador mecânico                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Tolerante                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                           |               |           |                  |           |                                          |                                                             |               |                                                                             |   |                  |                                                               |                                  |               |                                                              |                      |                |                                            |    |                            |                                                                                   |                                    |              |                                                                                      |                                                                   |                  |                                                                         |    |                            |                                                                                                         |           |              |                                          |                                                                                                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Tosse, mas tolerante à ventilação mecânica a maior parte do tempo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                           |               |           |                  |           |                                          |                                                             |               |                                                                             |   |                  |                                                               |                                  |               |                                                              |                      |                |                                            |    |                            |                                                                                   |                                    |              |                                                                                      |                                                                   |                  |                                                                         |    |                            |                                                                                                         |           |              |                                          |                                                                                                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Brigando com o ventilador                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                           |               |           |                  |           |                                          |                                                             |               |                                                                             |   |                  |                                                               |                                  |               |                                                              |                      |                |                                            |    |                            |                                                                                   |                                    |              |                                                                                      |                                                                   |                  |                                                                         |    |                            |                                                                                                         |           |              |                                          |                                                                                                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Sem controle da ventilação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                           |               |           |                  |           |                                          |                                                             |               |                                                                             |   |                  |                                                               |                                  |               |                                                              |                      |                |                                            |    |                            |                                                                                   |                                    |              |                                                                                      |                                                                   |                  |                                                                         |    |                            |                                                                                                         |           |              |                                          |                                                                                                                                                                    |
| PASSO 02:<br>Monitorização e ajuste da sedação (4/4h), registrando em prontuário ou em ficha específica para controle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Nos pacientes sob sedação, deve-se ajustar, após adequação da analgesia, a profundidade da sedação, utilizando-se da Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | OBJETIVO                                                                                                  |               |           |                  |           |                                          |                                                             |               |                                                                             |   |                  |                                                               |                                  |               |                                                              |                      |                |                                            |    |                            |                                                                                   |                                    |              |                                                                                      |                                                                   |                  |                                                                         |    |                            |                                                                                                         |           |              |                                          |                                                                                                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <table><tr><th>Pontuação</th><th>Classificação</th><th>Descrição</th></tr><tr><td>4</td><td>Combativo</td><td>Combativo, violento, risco para a equipe</td></tr><tr><td>3</td><td>Muito agitado</td><td>Conduta agressiva, puxa ou remove tubos ou cateteres, agressivo verbalmente</td></tr><tr><td>2</td><td>Agitado</td><td>Movimentos despropositados frequentes, briga com o ventilador</td></tr><tr><td>1</td><td>Inquieto</td><td>Intranquilo, ansioso, sem movimentos vigorosos ou agressivos</td></tr><tr><td>0</td><td>Alerta e calmo</td><td>Alerta, calmo</td></tr><tr><td>-1</td><td>Sonolento</td><td>Adormecido, facilmente despertável, mantém contato visual por mais de 10 segundos</td></tr><tr><td>-2</td><td>Sedação leve</td><td>Despertar precoce ao estímulo verbal, mantém contato visual por menos de 10 segundos</td></tr><tr><td>-3</td><td>Sedação moderada</td><td>Movimentos e abertura ocular ao estímulo verbal, mas sem contato visual</td></tr><tr><td>-4</td><td>Sedação intensa</td><td>Sem resposta ao estímulo verbal, mas apresenta movimentos ou abertura ocular ao toque (estímulo físico)</td></tr><tr><td>-5</td><td>Não desperta</td><td>Sem resposta a estímulo verbal ou físico</td></tr></table> <p>Se em uso de BNM deverá ser mantido RASS -4 a -5 até a suspensão do BNM</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Pontuação                                                                                                 | Classificação | Descrição | 4                | Combativo | Combativo, violento, risco para a equipe | 3                                                           | Muito agitado | Conduta agressiva, puxa ou remove tubos ou cateteres, agressivo verbalmente | 2 | Agitado          | Movimentos despropositados frequentes, briga com o ventilador | 1                                | Inquieto      | Intranquilo, ansioso, sem movimentos vigorosos ou agressivos | 0                    | Alerta e calmo | Alerta, calmo                              | -1 | Sonolento                  | Adormecido, facilmente despertável, mantém contato visual por mais de 10 segundos | -2                                 | Sedação leve | Despertar precoce ao estímulo verbal, mantém contato visual por menos de 10 segundos | -3                                                                | Sedação moderada | Movimentos e abertura ocular ao estímulo verbal, mas sem contato visual | -4 | Sedação intensa            | Sem resposta ao estímulo verbal, mas apresenta movimentos ou abertura ocular ao toque (estímulo físico) | -5        | Não desperta | Sem resposta a estímulo verbal ou físico | Paciente em geral: manter entre -1 e 0<br><br>Pacientes com SRAG, especialmente se Relação PaO2/FiO2<100, pronados ou com má adaptação na VM: manter entre -4 a -5 |
| Pontuação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Classificação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Descrição                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                           |               |           |                  |           |                                          |                                                             |               |                                                                             |   |                  |                                                               |                                  |               |                                                              |                      |                |                                            |    |                            |                                                                                   |                                    |              |                                                                                      |                                                                   |                  |                                                                         |    |                            |                                                                                                         |           |              |                                          |                                                                                                                                                                    |
| 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Combativo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Combativo, violento, risco para a equipe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                           |               |           |                  |           |                                          |                                                             |               |                                                                             |   |                  |                                                               |                                  |               |                                                              |                      |                |                                            |    |                            |                                                                                   |                                    |              |                                                                                      |                                                                   |                  |                                                                         |    |                            |                                                                                                         |           |              |                                          |                                                                                                                                                                    |
| 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Muito agitado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Conduta agressiva, puxa ou remove tubos ou cateteres, agressivo verbalmente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                           |               |           |                  |           |                                          |                                                             |               |                                                                             |   |                  |                                                               |                                  |               |                                                              |                      |                |                                            |    |                            |                                                                                   |                                    |              |                                                                                      |                                                                   |                  |                                                                         |    |                            |                                                                                                         |           |              |                                          |                                                                                                                                                                    |
| 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Agitado                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Movimentos despropositados frequentes, briga com o ventilador                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                           |               |           |                  |           |                                          |                                                             |               |                                                                             |   |                  |                                                               |                                  |               |                                                              |                      |                |                                            |    |                            |                                                                                   |                                    |              |                                                                                      |                                                                   |                  |                                                                         |    |                            |                                                                                                         |           |              |                                          |                                                                                                                                                                    |
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Inquieto                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Intranquilo, ansioso, sem movimentos vigorosos ou agressivos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                           |               |           |                  |           |                                          |                                                             |               |                                                                             |   |                  |                                                               |                                  |               |                                                              |                      |                |                                            |    |                            |                                                                                   |                                    |              |                                                                                      |                                                                   |                  |                                                                         |    |                            |                                                                                                         |           |              |                                          |                                                                                                                                                                    |
| 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Alerta e calmo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Alerta, calmo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                           |               |           |                  |           |                                          |                                                             |               |                                                                             |   |                  |                                                               |                                  |               |                                                              |                      |                |                                            |    |                            |                                                                                   |                                    |              |                                                                                      |                                                                   |                  |                                                                         |    |                            |                                                                                                         |           |              |                                          |                                                                                                                                                                    |
| -1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Sonolento                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Adormecido, facilmente despertável, mantém contato visual por mais de 10 segundos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                           |               |           |                  |           |                                          |                                                             |               |                                                                             |   |                  |                                                               |                                  |               |                                                              |                      |                |                                            |    |                            |                                                                                   |                                    |              |                                                                                      |                                                                   |                  |                                                                         |    |                            |                                                                                                         |           |              |                                          |                                                                                                                                                                    |
| -2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Sedação leve                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Despertar precoce ao estímulo verbal, mantém contato visual por menos de 10 segundos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                           |               |           |                  |           |                                          |                                                             |               |                                                                             |   |                  |                                                               |                                  |               |                                                              |                      |                |                                            |    |                            |                                                                                   |                                    |              |                                                                                      |                                                                   |                  |                                                                         |    |                            |                                                                                                         |           |              |                                          |                                                                                                                                                                    |
| -3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Sedação moderada                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Movimentos e abertura ocular ao estímulo verbal, mas sem contato visual                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                           |               |           |                  |           |                                          |                                                             |               |                                                                             |   |                  |                                                               |                                  |               |                                                              |                      |                |                                            |    |                            |                                                                                   |                                    |              |                                                                                      |                                                                   |                  |                                                                         |    |                            |                                                                                                         |           |              |                                          |                                                                                                                                                                    |
| -4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Sedação intensa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Sem resposta ao estímulo verbal, mas apresenta movimentos ou abertura ocular ao toque (estímulo físico)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                           |               |           |                  |           |                                          |                                                             |               |                                                                             |   |                  |                                                               |                                  |               |                                                              |                      |                |                                            |    |                            |                                                                                   |                                    |              |                                                                                      |                                                                   |                  |                                                                         |    |                            |                                                                                                         |           |              |                                          |                                                                                                                                                                    |
| -5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Não desperta                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Sem resposta a estímulo verbal ou físico                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                           |               |           |                  |           |                                          |                                                             |               |                                                                             |   |                  |                                                               |                                  |               |                                                              |                      |                |                                            |    |                            |                                                                                   |                                    |              |                                                                                      |                                                                   |                  |                                                                         |    |                            |                                                                                                         |           |              |                                          |                                                                                                                                                                    |
| PASSO 03: Avaliar se é necessário o uso de Bloqueadores Neuro-musculares (BNM), registrando em prontuário ou em ficha específica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Drogas que impedem a contração muscular, mas não causam analgesia ou sedação, logo só é seguro indicar o seu uso após ter garantido o ajuste destes dois passos, como descritos acima.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | OBJETIVO                                                                                                  |               |           |                  |           |                                          |                                                             |               |                                                                             |   |                  |                                                               |                                  |               |                                                              |                      |                |                                            |    |                            |                                                                                   |                                    |              |                                                                                      |                                                                   |                  |                                                                         |    |                            |                                                                                                         |           |              |                                          |                                                                                                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p><b>Principal indicação:</b> a correção da dissincronia (pacientes mal adaptados ao ventilador).</p> <p><b>Outras indicações:</b> Intubação por sequência rápida<br/>Hipoxemia grave e refratária (maior benefício nos casos de dissincronia)<br/>Controle do tremor realocando à hipotermia induzida (protocolo pós PCR)<br/>Tremor no tratamento por hipotermia após parada cardíaca<br/>Situações em que movimentos ou dissincronia com o VM possam ser deletérios:<br/>tétano ou síndrome neuroléptica maligna<br/>hipertensão intracraniana grave<br/>hipertensão intrabdominal grave</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Atingir relaxamento muscular suficiente para corrigir os distúrbios secundários ao movimentos indesejados |               |           |                  |           |                                          |                                                             |               |                                                                             |   |                  |                                                               |                                  |               |                                                              |                      |                |                                            |    |                            |                                                                                   |                                    |              |                                                                                      |                                                                   |                  |                                                                         |    |                            |                                                                                                         |           |              |                                          |                                                                                                                                                                    |
| OBSERVAÇÃO: Os BNM não são a primeira opção para o manejo dos pacientes de UTI em VM, logo deve-se avaliar criteriosamente as indicações. Os BNM sabidamente têm como efeitos adversos: reações alérgicas, hipotensão e a paralisia prolongada de pacientes críticos relacionam-se com alguns casos de perda de força muscular adquirida<br>Deve-se realizar avaliações diárias da necessidade do BNM, e na decisão de cessação do BNM não há necessidade de desmame gradual. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                           |               |           |                  |           |                                          |                                                             |               |                                                                             |   |                  |                                                               |                                  |               |                                                              |                      |                |                                            |    |                            |                                                                                   |                                    |              |                                                                                      |                                                                   |                  |                                                                         |    |                            |                                                                                                         |           |              |                                          |                                                                                                                                                                    |

## ANEXO 02

### Protocolo Para Uso Racional de Bombas Infusoras em Situação de Crise – UPAs de Curitiba

Devido ao grande contingente de pacientes gravemente enfermos em assistência nas UPAs de Curitiba, decorrente do agravamento da Pandemia COVID-19 pelas novas variantes do SarsCov2, associado à **escassez de equipamentos de Bombas Infusoras (BI) na rede como um todo**, fica estabelecido que:

**1. Seja adotada a prioridade no uso de Bombas Infusoras (BI) para as infusões que:**

- a. exijam **controle estrito na velocidade** de infusão, como as drogas vasoativas (DVA), os bloqueadores neuromusculares (BNM) ou ainda soluções hiperosmolares (como as NPTs);
- b. exijam **controle estrito no volume** de infusão, como no caso de infusões em bebês ou cardiopatas graves;
- c. sejam realizadas durante **transporte de pacientes** em viaturas aéreas.

**2. Seja adotada a prioridade no uso do método gravitacional (gotejamento regulável) para os demais casos, escolhendo o equipo de acordo com a necessidade:**

- a. **Microgotas** para as infusões que necessitem maior controle da velocidade / volume infundido, como nos sedativos e analgésicos, ou ainda para demais soluções em crianças ou pacientes com função cardíaca prejudicada;
- b. **Macrogotas** para as infusões que necessitem de menor controle da velocidade / volume de infusão, como nos antibióticos ou expansores volêmicos, especialmente em adultos e pacientes com boa função cardíaca.

**3. Seja utilizada as seguintes fórmulas de conversão quando necessário trocar o sistema de infusão entre BI / gravitacional:**

- a. ml/h para mcg/kg/min: 
$$\frac{\text{taxa de infusão (ml/h)} \times \text{concentração (mg/ml)} \times 1000}{\text{Peso (kg)} \times 60} = \text{mcg/kg/min}$$
- b. mcg/kg/min para ml/h: 
$$\frac{\text{peso (kg)} \times \text{dose (mcg/kg/min)} \times 60}{\text{concentração (mg/ml)} \times 1000} = \text{ml/h}$$
- c. 1 ml/h = 1 microgota/min

### **ANEXO 03**

#### **Protocolo Para Uso Racional da Oxigenoterapia em Situação de Crise – UPAs de Curitiba**

Devido ao grande contingente de pacientes gravemente enfermos em assistência nas UPAs de Curitiba, decorrente do agravamento da Pandemia COVID-19 pelas novas variantes do SarsCov2, associado a potencial **escassez de Oxigênio Medicinal na rede como um todo**, bem como **de ponto de saída para o uso pelos pacientes**, fica estabelecido, em todas as Unidades de Pronto Atendimento 24hs da cidade (UPA 24hs), que:

- 1. Seja priorizada a admissão, para tratamento em regime de ‘internação’, aos pacientes com:**
  - a. **SpO2 <93%**, quando paciente considerado de alto risco de complicação, isto é, os <1 e >60 anos de idade, portadores de obesidade (IMC >30), portadores de doenças crônicas graves (Cardiopatias, Nefropatias, Neuropatias, Pneumopatias) ou ainda com Diabetes ou Hipertensão não compensadas;
  - b. **SpO2 <91%**, quando paciente considerado de baixo risco de complicação, isto é, os >1 e <60 anos de idade, sem doenças crônicas graves ou ainda com doenças de base compensadas.
- 2. Seja priorizado o tratamento em regime domiciliar aos demais casos, realizando sempre:**
  - a. a orientação de vinculação para o monitoramento domiciliar pelo 335090000;
  - b. a orientação de realizar o automonitoramento com oxímetro de pulso;
  - c. a sinalização ao Distrito Sanitário de origem;
  - d. o tratamento da hipóxia precoce, de acordo com o protocolo municipal, disponível em  
[https://saude.curitiba.pr.gov.br/images/Protocolo%20hipoxia%20silenciosa\\_18.01.2021\\_v2.pdf](https://saude.curitiba.pr.gov.br/images/Protocolo%20hipoxia%20silenciosa_18.01.2021_v2.pdf)
- 3. Seja adotado o uso racional da oxigenioterapia aos pacientes admitidos em regime de ‘internação’, de acordo com o alvo terapêutico:**
  - a. **SpO2 de até 90%** em paciente com hipóxia crônica prévia (DPOC, enfisemas, fibroses pulmonares etc.);
  - b. **SpO2 de até 92-94%** nos demais pacientes;
  - c. evitar a todo o custo a **hiperóxia (SpO2 > 96%)** pois além de não agregar benefícios, pode causar dano adicional aos pacientes e ao sistema de saúde (espoliando mais rapidamente este recurso vital que, atualmente, encontra-se em escassez).

## **ANEXO 04**

### **Protocolo Para Uso Racional do Exame de Gasometria em Situação de Crise – UPAs de Curitiba**

Devido ao grande contingente de pacientes gravemente enfermos em assistência nas UPAs de Curitiba, decorrente do agravamento da Pandemia COVID-19 pelas novas variantes do SarsCov2, associado a potencial **escassez do exame de Gasometria na rede como um todo**, fica estabelecido, em todas as Unidades de Pronto Atendimento 24hs da cidade (UPA 24hs), que:

1. **A requisição do exame de gasometria deve ser restrita para as suas indicações formais:**
  - a. **Gasometria Venosa:** avaliação inicial de quadros clínicos de alta suspeita de alterações ácido-básico, como na quantificação de gravidade de uma ceto-acidose diabética ou de um DPOC exacerbado, ou ainda em um paciente em urgência dialítica;
  - b. **Gasometria Arterial:** avaliação inicial de quadros clínicos de alta suspeita de alterações ventilatórias graves (efeito shunt, efeito espaço morto, SARA etc.).
2. **A requisição de exame de controle deve ser realizada somente após todas as medidas terapêuticas terem sido instituídas corretamente, evitando assim o desperdício deste insumo em escassez.**
3. **Nos casos de pacientes em Ventilação Mecânica, antes de realizar a gasometria matinal, deve-se, OBRIGATORIAMENTE, ser anotado na ficha de acompanhamento individual de beira leito (ficha dos exames, dados vitais e balanço hídrico), os VALORES DA VENTILAÇÃO MECÂNICA, não esquecendo do VOLUME MINUTO, pois assim é possível:**
  - a. **Inferir a pCO<sub>2</sub>** após os ajustes nos padrões da ventilação sem a necessidade de uma nova gasometria, pois ela se comporta inversamente proporcional ao volume minuto (utilizar uma regra de 3 simples para prever a pCO<sub>2</sub> com a alteração do volume minuto em relação ao valor basal da 1ª gasometria);
  - b. **Inferir a pO<sub>2</sub>** com base no comportamento da SpO<sub>2</sub> do oxímetro em relação à FiO<sub>2</sub> e PEEP, estimando se houve alteração da relação pO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> ao longo do dia em relação ao exame da rotina matinal.

**ANEXO 05****Protocolo Para Uso Racional de Agentes Antitrombóticos em Situação de Crise – UPAs de Curitiba**

Devido ao grande contingente de pacientes gravemente enfermos em assistência nas UPAs de Curitiba, decorrente do agravamento da Pandemia COVID-19 pelas novas variantes do SarsCov2, associado a potencial **escassez de fármacos antitrombóticos (heparina não-fractionada subcutânea e heparina de baixo peso molecular)** fica estabelecido, em todas as Unidades de Pronto Atendimento 24hs da cidade (UPA 24hs), que:

**1. seja utilizado o critério de risco para a prescrição da profilaxia contra eventos trombóticos ([https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-3586200000300011](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-3586200000300011)), PRIORIZANDO SEMPRE AS MEDIDAS FÍSICAS SOBRE AS FARMACOLÓGICAS, quando possível:**

- Risco Baixo:** pacientes <40 anos de idade, sem fatores clínicos de risco, com doença aguda. **Indicado medidas físicas gerais somente** (elevação dos membros inferiores, movimentação passiva/ativa de membros inferiores e deambulação precoce).
- Risco Moderado:** pacientes >40 anos de idade, sem fatores clínicos de risco, com doença aguda, ou pacientes <40 anos de idade, com fatores de risco (obesidade, veias varicosas, tabagismo), com doença aguda. **Indicado medidas físicas gerais (associada à meia compressiva)** ou medidas farmacológicas;
- Risco Alto:** pacientes (em qualquer faixa de idade) com doença crônica (DPOC, fibrose pulmonar, granulomatoses) descompensada. **Indicado medidas físicas gerais associada à compressão intermitente de MMII** ou medidas farmacológicas;
- Risco Muito Alto:** Pacientes adultos de qualquer idade, com doença crônica, com fatores adicionais de risco e/ou antecedentes específicos de TEV e/ou com câncer (pulmão, próstata, mama, rim etc.) e/ou com cateter em veias centrais e/ou com conhecido estado trombofílico. **Indicado medidas físicas gerais + compressivas em MMII**, associado à medida farmacológica.

**OBS:** O AAS (300mg/ataque e 100mg/manutenção) pode ser útil para prevenção extra nos casos de indisponibilidade da heparina, exceto se em uso da varfarina.

**2. Seja utilizada a tabela a seguir, para as medidas farmacológicas:**

| AGENTES FARMACOLÓGICOS NA PROFILAXIA DE TEV |                              |                             |                                                                                                                 |
|---------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Medicamento                                 | dose                         |                             | observação                                                                                                      |
|                                             | risco moderado               | risco alto/muito alto       |                                                                                                                 |
| <b>HNF (simples)</b>                        | 5000u SC 12/12h              | 5000u SC 8/8h               | evitar na escassez, priorizando seu uso nos pacientes em VM                                                     |
| <b>HBPM (enoxaparina)</b>                   | 20mg SC ao dia               | 40mg SC ao dia              | evitar na escassez, priorizando seu uso nos pacientes em VM                                                     |
| <b>Cumarínicos (varfarina)</b>              | 1mg VO ao dia para INR = 1,5 | 1 a 2mg VO dia para INR = 2 | Droga de escolha na escassez de heparinas. Ajustar a dose individualmente para alvo do INR, com dosagem diária. |

OBS: é sabido que a COVID-19 pode desencadear eventos pró-trombóticos. Portanto, mesmo nos casos de baixo risco para eventos trombóticos, está indicado o uso de AAS 300mg ataque com 100mg/dia de manutenção em conjunto com as medidas físicas gerais, mesmo quando na alta para tratamento da hipóxia domiciliar, em caso de falta de heparina.



## ANEXO 06

### Protocolo Para Alocação de Recursos Assistenciais em Situação de Crise – UPAS de Curitiba

| CRITÉRIOS DE PONTUAÇÃO PARA TOMADA DE DECISÃO / ALOCAÇÃO DE RECURSO TERAPÊUTICO EM SITUAÇÃO DE ESCASSEZ (FONTE: AMIB - modificado)         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------|---------|---------|----------------------------------|----------------------------------|---------------|--|--|--|--|--|-------------------|----------------|-------------|-------------|------------|------------|---------------------------|--|--|--|--|--|---------------|---------|-----------|-----------|------------|----------|---------------------|--|--|--|--|--|-----------------------|--------------------|-----------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------|--|--|--|--|--|------------|----|-------|-------|-----|-----|-------------------|--|--|--|--|--|--------------|---------|-----------|-----------|-----------|------------|--------------------|--|--|--|--|--|--------------------|--|--|--|--|--|---------------------|--|--|--|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--------------------------------------------|-------------------------------------------|--|--|---------------------------------|--|--|------------------------------------------------------------------------------------|--|--|---------------------------------------------------|--|--|---------------|------------------------------|---------------------|--|--|--|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|--|--|-------------------------------|----------------------------|------------------------|--|--|--|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---|--|--|---------------------------|--|--|--------------------------------------------------------------------|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|-------------------|---------------|---------------|--|------------------------------------------|--|--|--|--|--|--|----------------------------------------|------|--|-----------|--|--|--|---|--|-------------------------------------------------|--|--|--|---|--|---------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|---|--|--------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|---|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|---|--|------------------------------------------------------------------------|--|--|--|------------------|-----------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|--------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|
| <b>1º Passo:<br/>CALCULAR<br/>O SOFA</b>                                                                                                   | <b>0</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>1 ponto</b>                                                                                                                                                                | <b>2 pontos</b>                                                                                                                                                                                    | <b>3 pontos</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>4 pontos</b>                                                |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                            | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Respiração</b></td> <td style="text-align: center;"><math>\geq 400</math></td> <td style="text-align: center;"><math>&lt; 400</math></td> <td style="text-align: center;"><math>&lt; 300</math></td> <td style="text-align: center;"><math>&lt; 200</math> com suporte respiratório</td> <td style="text-align: center;"><math>&lt; 100</math> com suporte respiratório</td> </tr> <tr> <td colspan="6"><math>PaO_2/FiO_2</math></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Coagulação</b></td> <td style="text-align: center;"><math>\geq 150</math> mil</td> <td style="text-align: center;"><math>&lt; 150</math> mil</td> <td style="text-align: center;"><math>&lt; 100</math> mil</td> <td style="text-align: center;"><math>&lt; 50</math> mil</td> <td style="text-align: center;"><math>&lt; 20</math> mil</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Plaquetas/mm<sup>3</sup></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Fígado</b></td> <td style="text-align: center;"><math>&lt; 1,2</math></td> <td style="text-align: center;"><math>1,2-1,9</math></td> <td style="text-align: center;"><math>2,0-5,9</math></td> <td style="text-align: center;"><math>6,0-11,9</math></td> <td style="text-align: center;"><math>&gt; 12,0</math></td> </tr> <tr> <td colspan="6">Bilirrubina (mg/dL)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Cardiovascular</b></td> <td style="text-align: center;">PAM <math>\geq 70</math> mmHg</td> <td style="text-align: center;">PAM <math>&lt; 70</math> mmHg</td> <td style="text-align: center;">Dopamina <math>&lt; 5</math> ou dobutamina (qualquer dose)</td> <td style="text-align: center;">Dopamina 5,1-15 ou adrenalina <math>\leq 0,1</math> ou noradrenalina <math>\leq 0,1</math></td> <td style="text-align: center;">Dopamina <math>&gt; 15</math> ou adrenalina <math>&gt; 0,1</math> ou noradrenalina <math>&gt; 0,1</math></td> </tr> <tr> <td colspan="6">(drogas: mcg/kg/min)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>SNC</b></td> <td style="text-align: center;">15</td> <td style="text-align: center;">13-14</td> <td style="text-align: center;">10-12</td> <td style="text-align: center;">6-9</td> <td style="text-align: center;">3-5</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Escala de Glasgow</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Renal</b></td> <td style="text-align: center;"><math>&lt; 1,2</math></td> <td style="text-align: center;"><math>1,2-1,9</math></td> <td style="text-align: center;"><math>2,0-3,4</math></td> <td style="text-align: center;"><math>3,5-4,9</math></td> <td style="text-align: center;"><math>\geq 5,0</math></td> </tr> <tr> <td colspan="6">Creatinina (mg/dL)</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Ou débito urinário</td> </tr> <tr> <td colspan="6" style="text-align: right;">TOTAL: _____ PONTOS</td> </tr> <tr> <td colspan="7">Atenção: além de informar o valor final do SOFA as condições que levaram ao resultado deverão estar registradas no prontuário do paciente.</td> </tr> <tr> <td rowspan="10" style="text-align: center; vertical-align: middle;"><b>2º passo:<br/>DEFINIR O<br/>SPIC-TR</b></td> <td colspan="3" style="text-align: center; background-color: #0056b3; color: white;">Um ou mais indicadores clínicos positivos</td> <td colspan="3" style="text-align: center; background-color: #0056b3; color: white;">DOIS ou mais Indicadores Gerais</td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="text-align: center; background-color: #0056b3; color: white;">Procure por quaisquer indicadores clínicos de uma ou mais das condições avançadas.</td> <td colspan="3" style="text-align: center; background-color: #0056b3; color: white;">Procure por indicadores gerais de piora da saúde.</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; background-color: #0056b3; color: white;"><b>Câncer</b></td> <td style="text-align: center; background-color: #0056b3; color: white;"><b>Doença cardiovascular</b></td> <td style="text-align: center; background-color: #0056b3; color: white;"><b>Doença renal</b></td> <td colspan="3"></td> </tr> <tr> <td style="background-color: #e6f2ff;">Incapaz de vestir-se, caminhar ou comer sem ajuda.</td> <td style="background-color: #e6f2ff;">Classe funcional III/IV de NYHA: insuficiência cardíaca ou doença coronariana extensa e intratável com:<br/>• falta de ar ou dor precordial em repouso ou aos mínimos esforços</td> <td style="background-color: #e6f2ff;">Estágios 4 e 5 de doença renal crônica (TFG <math>&lt; 30</math> ml/min) com piora clínica. Insuficiência renal complicando outras condições limitantes ou tratamentos.</td> <td colspan="3" style="text-align: center;">+</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #e6f2ff;">Estado físico muito debilitado para tratamento do câncer ou tratamento para controle dos sintomas.</td> <td style="background-color: #e6f2ff;">Doença vascular periférica grave e inoperável</td> <td style="background-color: #e6f2ff;">Decisão de suspender a diálise devido à piora clínica ou intolerância ao tratamento.</td> <td colspan="3" style="text-align: center;">↓</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; background-color: #0056b3; color: white;"><b>Demência / fragilidade</b></td> <td style="text-align: center; background-color: #0056b3; color: white;"><b>Doença respiratória</b></td> <td style="text-align: center; background-color: #0056b3; color: white;"><b>Doença hepática</b></td> <td colspan="3"></td> </tr> <tr> <td style="background-color: #e6f2ff;">Incapaz de vestir-se, caminhar ou comer sem ajuda.</td> <td style="background-color: #e6f2ff;">Doença respiratória crônica grave com:<br/>• falta de ar em repouso ou aos mínimos esforços entre as exacerbações.</td> <td style="background-color: #e6f2ff;">Cirrose avançada com uma ou mais complicações no último ano:<br/>Ascite resistente a diuréticos<br/>Encefalopatia hepática<br/>Síndrome hepatorenal<br/>Sangramentos recorrentes de varizes esofágicas</td> <td colspan="3" style="text-align: center;">↓</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #e6f2ff;">Redução da ingestão de alimentos e líquidos e dificuldades na deglutição. Incontinência urinária e fecal. Incapaz de manter contato verbal; pouca interação social. Fratura de fêmur, múltiplas quedas. Episódios frequentes de febre ou infecções; pneumonia aspirativa.</td> <td style="background-color: #e6f2ff;">Necessidade de oxigenioterapia por longo prazo.</td> <td style="background-color: #e6f2ff;">Já precisou de ventilação para insuficiência respiratória ou ventilação é contraindicada.</td> <td colspan="3" style="text-align: center;">↓</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; background-color: #0056b3; color: white;"><b>Doença neurológica</b></td> <td colspan="2"></td> <td colspan="3" style="text-align: center; background-color: #0056b3; color: white;"><b>Revisar o cuidado atual e planejar o cuidado para o futuro.</b></td> </tr> <tr> <td style="background-color: #e6f2ff;">Deterioração progressiva da capacidade física e/ou da função cognitiva mesmo com terapia otimizada. Problemas da fala com dificuldade progressiva de comunicação e/ou deglutição. Pneumonia aspirativa recorrente. falta de ar ou insuficiência respiratória.</td> <td colspan="2"></td> <td colspan="3" style="background-color: #e6f2ff;"> <ul style="list-style-type: none"> <li>Reavaliar o tratamento atual e medicação para que o paciente receba o cuidado otimizado.</li> <li>Considere o encaminhamento para avaliação de um especialista se os sintomas ou necessidades forem complexos e difíceis de manejar.</li> <li>Acordar sobre objetivos do cuidado atual e futuro e planejar o cuidado com a pessoa e sua família.</li> <li>Planejar com antecedência caso a pessoa esteja em risco de perda cognitiva.</li> <li>Registre em prontuário, comunique e coordene o plano geral de cuidados.</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="background-color: #0056b3; color: white;">Deterioração e sob o risco de morrer de qualquer outra condição ou complicação que não seja reversível.</td> <td style="background-color: #0056b3; color: white;">SPIC-TR POSITIVO?</td> <td style="background-color: #0056b3; color: white;">SIM: 3 PONTOS</td> <td colspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">NÃO: 0 PONTOS</td> </tr> <tr> <td colspan="7" style="text-align: center; background-color: #f2f2f2;"><b>Escala de performance status ECOG</b></td> </tr> <tr> <td rowspan="6" style="text-align: center; vertical-align: middle;"><b>3º PASSO<br/>DEFINIR O<br/>ECOG</b></td> <td colspan="2" style="text-align: center; background-color: #f2f2f2;">Grau</td> <td colspan="4" style="text-align: center; background-color: #f2f2f2;">Definição</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">0</td> <td colspan="4" style="text-align: center;">Totalmente ativo e sem restrições de atividade.</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">1</td> <td colspan="4" style="text-align: center;">Restrito a atividades físicas, mas deambulando e apto a realizar atividades laborais leves.</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">2</td> <td colspan="4" style="text-align: center;">Incapaz de realizar atividades laborais, mas deambulando e com autocuidado presente.</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">3</td> <td colspan="4" style="text-align: center;">Autocuidado limitado e confinado ao leito ou cadeira durante mais de 50% do período em que permanece acordado.</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">4</td> <td colspan="4" style="text-align: center;">Impossível o autocuidado e totalmente confinado ao leito ou à cadeira.</td> </tr> <tr> <td rowspan="4" style="text-align: center; vertical-align: middle;"><b>Resultado</b></td> <td colspan="6" style="text-align: center;">SOMATÓRIO DOS 3 CRITÉRIOS (SOFA + SPIC-TR + ECOG): _____ pontos</td> </tr> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">Alocar o recurso terapêutico (leito, Oxigênio ou VM) ao paciente com menor pontuação total</td> </tr> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">Em caso de empate utilizar os seguintes critérios hierarquicamente: Menor Escore SOFA</td> </tr> <tr> <td colspan="6" style="text-align: center;">Este algoritmo é um guia para guiar as tomadas de decisões, mas as decisões da equipe devem ser levadas em consideração</td> </tr> </table> |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                | <b>Respiração</b>                | $\geq 400$ | $< 400$ | $< 300$ | $< 200$ com suporte respiratório | $< 100$ com suporte respiratório | $PaO_2/FiO_2$ |  |  |  |  |  | <b>Coagulação</b> | $\geq 150$ mil | $< 150$ mil | $< 100$ mil | $< 50$ mil | $< 20$ mil | Plaquetas/mm <sup>3</sup> |  |  |  |  |  | <b>Fígado</b> | $< 1,2$ | $1,2-1,9$ | $2,0-5,9$ | $6,0-11,9$ | $> 12,0$ | Bilirrubina (mg/dL) |  |  |  |  |  | <b>Cardiovascular</b> | PAM $\geq 70$ mmHg | PAM $< 70$ mmHg | Dopamina $< 5$ ou dobutamina (qualquer dose) | Dopamina 5,1-15 ou adrenalina $\leq 0,1$ ou noradrenalina $\leq 0,1$ | Dopamina $> 15$ ou adrenalina $> 0,1$ ou noradrenalina $> 0,1$ | (drogas: mcg/kg/min) |  |  |  |  |  | <b>SNC</b> | 15 | 13-14 | 10-12 | 6-9 | 3-5 | Escala de Glasgow |  |  |  |  |  | <b>Renal</b> | $< 1,2$ | $1,2-1,9$ | $2,0-3,4$ | $3,5-4,9$ | $\geq 5,0$ | Creatinina (mg/dL) |  |  |  |  |  | Ou débito urinário |  |  |  |  |  | TOTAL: _____ PONTOS |  |  |  |  |  | Atenção: além de informar o valor final do SOFA as condições que levaram ao resultado deverão estar registradas no prontuário do paciente. |  |  |  |  |  |  | <b>2º passo:<br/>DEFINIR O<br/>SPIC-TR</b> | Um ou mais indicadores clínicos positivos |  |  | DOIS ou mais Indicadores Gerais |  |  | Procure por quaisquer indicadores clínicos de uma ou mais das condições avançadas. |  |  | Procure por indicadores gerais de piora da saúde. |  |  | <b>Câncer</b> | <b>Doença cardiovascular</b> | <b>Doença renal</b> |  |  |  | Incapaz de vestir-se, caminhar ou comer sem ajuda. | Classe funcional III/IV de NYHA: insuficiência cardíaca ou doença coronariana extensa e intratável com:<br>• falta de ar ou dor precordial em repouso ou aos mínimos esforços | Estágios 4 e 5 de doença renal crônica (TFG $< 30$ ml/min) com piora clínica. Insuficiência renal complicando outras condições limitantes ou tratamentos. | + |  |  | Estado físico muito debilitado para tratamento do câncer ou tratamento para controle dos sintomas. | Doença vascular periférica grave e inoperável | Decisão de suspender a diálise devido à piora clínica ou intolerância ao tratamento. | ↓ |  |  | <b>Demência / fragilidade</b> | <b>Doença respiratória</b> | <b>Doença hepática</b> |  |  |  | Incapaz de vestir-se, caminhar ou comer sem ajuda. | Doença respiratória crônica grave com:<br>• falta de ar em repouso ou aos mínimos esforços entre as exacerbações. | Cirrose avançada com uma ou mais complicações no último ano:<br>Ascite resistente a diuréticos<br>Encefalopatia hepática<br>Síndrome hepatorenal<br>Sangramentos recorrentes de varizes esofágicas | ↓ |  |  | Redução da ingestão de alimentos e líquidos e dificuldades na deglutição. Incontinência urinária e fecal. Incapaz de manter contato verbal; pouca interação social. Fratura de fêmur, múltiplas quedas. Episódios frequentes de febre ou infecções; pneumonia aspirativa. | Necessidade de oxigenioterapia por longo prazo. | Já precisou de ventilação para insuficiência respiratória ou ventilação é contraindicada. | ↓ |  |  | <b>Doença neurológica</b> |  |  | <b>Revisar o cuidado atual e planejar o cuidado para o futuro.</b> |  |  | Deterioração progressiva da capacidade física e/ou da função cognitiva mesmo com terapia otimizada. Problemas da fala com dificuldade progressiva de comunicação e/ou deglutição. Pneumonia aspirativa recorrente. falta de ar ou insuficiência respiratória. |  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Reavaliar o tratamento atual e medicação para que o paciente receba o cuidado otimizado.</li> <li>Considere o encaminhamento para avaliação de um especialista se os sintomas ou necessidades forem complexos e difíceis de manejar.</li> <li>Acordar sobre objetivos do cuidado atual e futuro e planejar o cuidado com a pessoa e sua família.</li> <li>Planejar com antecedência caso a pessoa esteja em risco de perda cognitiva.</li> <li>Registre em prontuário, comunique e coordene o plano geral de cuidados.</li> </ul> |  |  | Deterioração e sob o risco de morrer de qualquer outra condição ou complicação que não seja reversível. |  |  | SPIC-TR POSITIVO? | SIM: 3 PONTOS | NÃO: 0 PONTOS |  | <b>Escala de performance status ECOG</b> |  |  |  |  |  |  | <b>3º PASSO<br/>DEFINIR O<br/>ECOG</b> | Grau |  | Definição |  |  |  | 0 |  | Totalmente ativo e sem restrições de atividade. |  |  |  | 1 |  | Restrito a atividades físicas, mas deambulando e apto a realizar atividades laborais leves. |  |  |  | 2 |  | Incapaz de realizar atividades laborais, mas deambulando e com autocuidado presente. |  |  |  | 3 |  | Autocuidado limitado e confinado ao leito ou cadeira durante mais de 50% do período em que permanece acordado. |  |  |  | 4 |  | Impossível o autocuidado e totalmente confinado ao leito ou à cadeira. |  |  |  | <b>Resultado</b> | SOMATÓRIO DOS 3 CRITÉRIOS (SOFA + SPIC-TR + ECOG): _____ pontos |  |  |  |  |  | Alocar o recurso terapêutico (leito, Oxigênio ou VM) ao paciente com menor pontuação total |  |  |  |  |  | Em caso de empate utilizar os seguintes critérios hierarquicamente: Menor Escore SOFA |  |  |  |  |  | Este algoritmo é um guia para guiar as tomadas de decisões, mas as decisões da equipe devem ser levadas em consideração |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                            | <b>Respiração</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | $\geq 400$                                                                                                                                                                    | $< 400$                                                                                                                                                                                            | $< 300$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | $< 200$ com suporte respiratório                               | $< 100$ com suporte respiratório |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                            | $PaO_2/FiO_2$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                            | <b>Coagulação</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | $\geq 150$ mil                                                                                                                                                                | $< 150$ mil                                                                                                                                                                                        | $< 100$ mil                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | $< 50$ mil                                                     | $< 20$ mil                       |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                            | Plaquetas/mm <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                            | <b>Fígado</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | $< 1,2$                                                                                                                                                                       | $1,2-1,9$                                                                                                                                                                                          | $2,0-5,9$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | $6,0-11,9$                                                     | $> 12,0$                         |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                            | Bilirrubina (mg/dL)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
| <b>Cardiovascular</b>                                                                                                                      | PAM $\geq 70$ mmHg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | PAM $< 70$ mmHg                                                                                                                                                               | Dopamina $< 5$ ou dobutamina (qualquer dose)                                                                                                                                                       | Dopamina 5,1-15 ou adrenalina $\leq 0,1$ ou noradrenalina $\leq 0,1$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Dopamina $> 15$ ou adrenalina $> 0,1$ ou noradrenalina $> 0,1$ |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
| (drogas: mcg/kg/min)                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
| <b>SNC</b>                                                                                                                                 | 15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 13-14                                                                                                                                                                         | 10-12                                                                                                                                                                                              | 6-9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 3-5                                                            |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
| Escala de Glasgow                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
| <b>Renal</b>                                                                                                                               | $< 1,2$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | $1,2-1,9$                                                                                                                                                                     | $2,0-3,4$                                                                                                                                                                                          | $3,5-4,9$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | $\geq 5,0$                                                     |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
| Creatinina (mg/dL)                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
| Ou débito urinário                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
| TOTAL: _____ PONTOS                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
| Atenção: além de informar o valor final do SOFA as condições que levaram ao resultado deverão estar registradas no prontuário do paciente. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
| <b>2º passo:<br/>DEFINIR O<br/>SPIC-TR</b>                                                                                                 | Um ou mais indicadores clínicos positivos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                    | DOIS ou mais Indicadores Gerais                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                            | Procure por quaisquer indicadores clínicos de uma ou mais das condições avançadas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                    | Procure por indicadores gerais de piora da saúde.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                            | <b>Câncer</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Doença cardiovascular</b>                                                                                                                                                  | <b>Doença renal</b>                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                            | Incapaz de vestir-se, caminhar ou comer sem ajuda.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Classe funcional III/IV de NYHA: insuficiência cardíaca ou doença coronariana extensa e intratável com:<br>• falta de ar ou dor precordial em repouso ou aos mínimos esforços | Estágios 4 e 5 de doença renal crônica (TFG $< 30$ ml/min) com piora clínica. Insuficiência renal complicando outras condições limitantes ou tratamentos.                                          | +                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                            | Estado físico muito debilitado para tratamento do câncer ou tratamento para controle dos sintomas.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Doença vascular periférica grave e inoperável                                                                                                                                 | Decisão de suspender a diálise devido à piora clínica ou intolerância ao tratamento.                                                                                                               | ↓                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                            | <b>Demência / fragilidade</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Doença respiratória</b>                                                                                                                                                    | <b>Doença hepática</b>                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                            | Incapaz de vestir-se, caminhar ou comer sem ajuda.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Doença respiratória crônica grave com:<br>• falta de ar em repouso ou aos mínimos esforços entre as exacerbações.                                                             | Cirrose avançada com uma ou mais complicações no último ano:<br>Ascite resistente a diuréticos<br>Encefalopatia hepática<br>Síndrome hepatorenal<br>Sangramentos recorrentes de varizes esofágicas | ↓                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                            | Redução da ingestão de alimentos e líquidos e dificuldades na deglutição. Incontinência urinária e fecal. Incapaz de manter contato verbal; pouca interação social. Fratura de fêmur, múltiplas quedas. Episódios frequentes de febre ou infecções; pneumonia aspirativa.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Necessidade de oxigenioterapia por longo prazo.                                                                                                                               | Já precisou de ventilação para insuficiência respiratória ou ventilação é contraindicada.                                                                                                          | ↓                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                            | <b>Doença neurológica</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                    | <b>Revisar o cuidado atual e planejar o cuidado para o futuro.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                            | Deterioração progressiva da capacidade física e/ou da função cognitiva mesmo com terapia otimizada. Problemas da fala com dificuldade progressiva de comunicação e/ou deglutição. Pneumonia aspirativa recorrente. falta de ar ou insuficiência respiratória.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Reavaliar o tratamento atual e medicação para que o paciente receba o cuidado otimizado.</li> <li>Considere o encaminhamento para avaliação de um especialista se os sintomas ou necessidades forem complexos e difíceis de manejar.</li> <li>Acordar sobre objetivos do cuidado atual e futuro e planejar o cuidado com a pessoa e sua família.</li> <li>Planejar com antecedência caso a pessoa esteja em risco de perda cognitiva.</li> <li>Registre em prontuário, comunique e coordene o plano geral de cuidados.</li> </ul> |                                                                |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
| Deterioração e sob o risco de morrer de qualquer outra condição ou complicação que não seja reversível.                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                               | SPIC-TR POSITIVO?                                                                                                                                                                                  | SIM: 3 PONTOS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | NÃO: 0 PONTOS                                                  |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
| <b>Escala de performance status ECOG</b>                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
| <b>3º PASSO<br/>DEFINIR O<br/>ECOG</b>                                                                                                     | Grau                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                               | Definição                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                            | 0                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                               | Totalmente ativo e sem restrições de atividade.                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                            | 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                               | Restrito a atividades físicas, mas deambulando e apto a realizar atividades laborais leves.                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                            | 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                               | Incapaz de realizar atividades laborais, mas deambulando e com autocuidado presente.                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                            | 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                               | Autocuidado limitado e confinado ao leito ou cadeira durante mais de 50% do período em que permanece acordado.                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                            | 4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                               | Impossível o autocuidado e totalmente confinado ao leito ou à cadeira.                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
| <b>Resultado</b>                                                                                                                           | SOMATÓRIO DOS 3 CRITÉRIOS (SOFA + SPIC-TR + ECOG): _____ pontos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                            | Alocar o recurso terapêutico (leito, Oxigênio ou VM) ao paciente com menor pontuação total                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                            | Em caso de empate utilizar os seguintes critérios hierarquicamente: Menor Escore SOFA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |
|                                                                                                                                            | Este algoritmo é um guia para guiar as tomadas de decisões, mas as decisões da equipe devem ser levadas em consideração                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                |                                  |            |         |         |                                  |                                  |               |  |  |  |  |  |                   |                |             |             |            |            |                           |  |  |  |  |  |               |         |           |           |            |          |                     |  |  |  |  |  |                       |                    |                 |                                              |                                                                      |                                                                |                      |  |  |  |  |  |            |    |       |       |     |     |                   |  |  |  |  |  |              |         |           |           |           |            |                    |  |  |  |  |  |                    |  |  |  |  |  |                     |  |  |  |  |  |                                                                                                                                            |  |  |  |  |  |  |                                            |                                           |  |  |                                 |  |  |                                                                                    |  |  |                                                   |  |  |               |                              |                     |  |  |  |                                                    |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |   |  |  |                                                                                                    |                                               |                                                                                      |   |  |  |                               |                            |                        |  |  |  |                                                    |                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                    |   |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                 |                                                                                           |   |  |  |                           |  |  |                                                                    |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                               |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |  |                                                                                                         |  |  |                   |               |               |  |                                          |  |  |  |  |  |  |                                        |      |  |           |  |  |  |   |  |                                                 |  |  |  |   |  |                                                                                             |  |  |  |   |  |                                                                                      |  |  |  |   |  |                                                                                                                |  |  |  |   |  |                                                                        |  |  |  |                  |                                                                 |  |  |  |  |  |                                                                                            |  |  |  |  |  |                                                                                       |  |  |  |  |  |                                                                                                                         |  |  |  |  |  |



## APÊNDICE I



# SEDAÇÃO EM CENÁRIO DE ESCASSEZ

### Opções:

- MIDAZOLAM: início - 0,01 a 0,05mg/kg. Manut: 0,02 a 0,1mg/kg/h.
- PROPOFOL: início - 0,3 a 0,6mg/kg/h. Manut: 0,3 a 3mg/kg/h.
- DEXMEDETOMIDINA: início - 1mcg/kg em 10 min. Manut: 0,2 a 0,7mcg/kg/h.
- CETAMINA: início - 0,5mg/kg. Manut: 0,3 a 1mg/kg/h.
- DIAZEPAM: início - 0,2 a 0,3mg/kg. Manut: 6 em 6 horas.
- CLONIDINA: início - 0,5 mcg/kg/h. Manut: 0,5 a 3mcg/kg/h.
- TIOPIENTAL: início - 1mg/kg/h. Manut: 1 a 5mg/kg/h.

LEMBRAR QUE OPIÁCEOS TEM EFEITO  
SEDATIVO E CONTROLE DE DOR OTIMIZADA  
DIMINUI NECESSIDADE DE SEDATIVOS

UTILIZAR ESCALA  
RASS PARA  
SEDAÇÃO  
(ALVO: -1 A +1)

ATENÇÃO AOS  
EFEITOS ADVERSOS  
DE CADA CLASSE

ASSOCIAÇÃO DE  
SEDATIVOS DIMINUI  
USO DE  
BENZODIAZEPÍNICO  
EM DOSE ALTA

SE POSSÍVEL,  
PREFIRA  
BENZODIAZEPÍNICO  
DE MEIA-VIDA  
CURTA

**SEDAÇÃO  
PROFUNDA  
(RASS -5 A -4)**  
EM CASOS DE SDRA  
GRAVE ( $PAO_2/FIO_2$   
<100) e/ou  
NECESSIDADE DE  
CURARIZAÇÃO e/ou  
POSIÇÃO PRONA

Elaboração: equipe de intensivistas do Complexo Hospitalar do Trabalhador – CHT – Curitiba – PR ( Mirella Cristine de Oliveira, Luiza Lange Albino, Cíntia Cristina Martins, Mariana Bruinje Cosentino, Fernanda Baeumle Reese, Flávia Castanho Hubert, Bruno Alcântara Gabardo e Lorena Macedo Araújo Miranda, Álvaro Rea Neto).

**APÊNDICE II****Controle da DOR em cenário de escassez**

**Cenário 1:** Pacientes fora da VM ou em VM, mas capazes de se comunicar E sem droga vasopressora e/ou hipotensão arterial – Escala NRS de 2/2 ou 4/4h

**Cenário 2:** Pacientes em VM, incapazes de se comunicar, em que se pode avaliar comportamento (sem BNM ou sedação profunda) E sem droga vasopressora e/ou hipotensão arterial – Escalas BPS ou CPOT

**Cenário 3:** Pacientes em VM, incapazes de se comunicar, em que se pode avaliar comportamento (sem BNM ou sedação profunda) E com droga vasopressora e/ou hipotensão arterial – Escalas BPS ou CPOT

**Cenário 4:** pacientes sob VM e sedação profunda (particularmente em uso de BNM) – BIS se disponível

**CENÁRIO 1:**

- Dor leve (NRS < 4): Dipirona e/ou Paracetamol.
- Dor moderada ( $4 \leq \text{NRS} < 7$ ): Codeína ou tramadol VO ou EV intermitentes.
- Dor forte (NRS  $\geq 7$ ): morfina EV intermitente ou, se uso frequente, em infusão contínua.

**CENÁRIO 2:**

- Dor moderada (BPS  $\geq 3$  ou CPOT > 3): codeína ou tramadol EV intermitentes.
- Dor forte (BPS  $\geq 5$  ou persistência da dor na avaliação CPOT): morfina EV intermitente ou contínua.

**CENÁRIO 3:**

- Dor moderada (BPS  $\geq 3$  ou CPOT > 3): codeína ou tramadol EV intermitentes.
- Dor forte (BPS  $\geq 5$  ou persistência da dor na avaliação CPOT): fentanil EV ou análogos em infusão contínua.

**CENÁRIO 4:**

- Utilizar a menor dose efetiva administrada anteriormente, quando a quantificação da dor era possível ou
- Utilizar doses baixas a moderadas de opiáceos EV contínuos.

**DIPIRONA:** 1g EV 6/6h. Dose máx: 4g/d.

**PARACETAMOL:** 1g/dose. Dose máx: 4g/dia.

**CODEÍNA:** 30 a 60mg de 6/6h. Dose máx: 360 mg/dia.

**TRAMADOL:** 50 a 100mg de 6/6 a 8/8h. Dose máx: 8mg/kg ou 400mg/d

**MORFINA:** 0,5 a 1mg/kg de 4/4h. Dose máx: não há.

**METADONA:** DOR = 2,5 a 10mg 4/4h EV/VO, IM ou SC/ Desmame Opiáceos = 10mg 6/6h avaliar redução progressiva da dose e do intervalo a cada 24-48h. Dose máx: 120mg/dia FENTANIL: início - 1 a 2mcg/kg. Manut: 0,7 a 10mcg/kg/h.

**REMIFENTANIL:** início até 1,5 mcg/kg, 0,5mcg/kg costuma ser suficiente). Manut: 0,5 a 15mcg/kg/h.

**ALFENTANIL:** início - 5 mg divididos em período de 10 min. Manut: 2mg/h. (~30mcg/kg/hora) Doses de até 0,5 a 10mg/hora foram utilizadas em ensaios clínicos.

**SUFENTANIL:** início – não há recomendações de doses para pacientes críticos em VM. Manut: Infusão contínua recomendada em cirurgias longas: 0,3 a 0,9mcg/kg/h. (Maior risco de RAM acima de 0,6mcg/kg/h). Infusão máx: 1mcg/kg/h.

**Neurolepticos: controle de agitacao e reducao de necessidade de sedativos.**

- Monitorar diariamente Delirium (CAM-ICU ou ICDSC). Prevenir Delirium com terapias não farmacológicas.
- Atenção a administração EV: arritmia e QT longo.
- Haldol: Ataque: 0,5 – 10mg IM ou EV – repetir até 3 vezes a cada 20 min Manutenção: 2 - 10mg IM ou EV 6/6h. Dose máx: 100 mg.
- Quetiapina: 25 a 200mg de 8/8h. Dose máx: 1200mg/dia.
- Risperidona: 0,5 – 5mg/dia – dose deve ser dividida em 12 em 12 horas. Dose máx: 5mg de 12/12h.

- Prometazina: 25-50mg/d IM. Dose máx: 100mg/d, 1/2 ampola 6/6h IM.
- Levomepromazina: 0,25mg/kg/dia VO - dose deve ser dividida em 12 em 12 horas. Dose Máx: 40 mg/d.
- Clorpromazina: 25 a 100mg VO a cada 6 ou 8 horas ou 25 a 100mg IM repetidas dentro 1 a 4h - até controle dos sintomas. Dose máx: 2g/dia.

Elaboração: equipe de intensivistas do Complexo Hospitalar do Trabalhador – CHT – Curitiba – PR ( Mirella Cristine de Oliveira, Luiza Lange Albino, Cíntia Cristina Martins, Mariana Bruinje Cosentino, Fernanda Baeumle Reese, Flávia Castanho Hubert, Bruno Alcântara Gabardo e Lorena Macedo Araújo Miranda, Álvaro Rea Neto).

### APÊNDICE III



À

**PREFEITURA MUNICIPAL DE CURITIBA**

**SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE COORDENAÇÃO DE APOIO DIAGNÓSTICO**

**Ref.: OFÍCIO N. 06/2021.CAS3CSMS**

Prezado Senhor,

Em atendimento ao Ofício 06/2021.CAS3CSMS, vimos mui respeitosamente informar que:

Infelizmente, devido à pandemia do Corona vírus, o contínuo aumento de internações no mundo e a dificuldade da disponibilidade de voos internacionais, A Siemens Healthineers Brasil vem recebendo da fábrica cargas fracionadas de cada uma das apresentações do produto CARTUCHO de medição SMN 10491448.

Desta forma, a Siemens Healthineers Brasil vem distribuindo os cartuchos, conforme o nível de recebimento da fábrica, na Alemanha. Estamos recebendo semanalmente uma quantidade bastante fracionada, que estamos distribuindo e disponibilizando aos nossos clientes assim que chegam aos nossos estoques. Devido a este cenário, não está sendo possível atender 100% dos pedidos de todos os clientes.

Cientes da magnitude do serviço desta I. Prefeitura à população do município, a Siemens, envidando todos os seus esforços, realizará sábado (13/03/2021) a entrega de 10 kits, ficando pendente a remessa de 5 Kits, que entrarão no fluxo de remessa da próxima semana.

Sendo que tínhamos a informar, subscrevemo-nos, colocando-nos à disposição para qualquer esclarecimento adicional que se fizer necessário.

Atenciosamente,

**Paladia  
Sandro**

Digitally signed by Paladia Sandro  
DN: cn=Paladia Sandro,  
o=Siemens,  
email=sandro.paladia@siemens-  
healthineers.com  
Date: 2021.03.10 14:30:01 -03'00'

São Paulo, 10 de Março de 2021.

**SIEMENS HEALTHCARE DIAGNÓSTICOS LTDA.**



## **FLUXO PARA FORNECIMENTO DA CLOROQUINA PARA PACIENTES ADULTOS AMBULATORIAIS COM DIAGNÓSTICO DE COVID-19 COM SINAIS E SINTOMAS LEVES E MODERADOS**

Considerando Nota Informativa Do Ministério Da Saúde Nº 9/2020-Se/Gab/Se/Ms - Orientações Do Ministério Da Saúde Para Manuseio Medicamentoso Precoce De Pacientes Com Diagnóstico Da Covid-19<sup>1</sup> e Nota Informativa nº 37/2020 SESA-PR<sup>2</sup> de Recomendações Frente À Nota Informativa Do Ministério Da Saúde Nº 9/2020-Se/Gab/Se/Ms - Orientações Para Manuseio Medicamentoso Precoce De Pacientes Com Diagnóstico Da Covid-19, informamos:

1. **O Comitê de Operações de Emergência - COE estadual não recomenda o uso de Cloroquina ou Hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19, considerando que até o momento as evidências não comprovaram benefícios aos pacientes e apontaram riscos importantes relacionados aos efeitos adversos.**
2. **O Ministério da Saúde disponibilizou o medicamento Cloroquina 150 mg à SESA Paraná, a qual estabeleceu o fluxo de distribuição do medicamento às Regionais de Saúde e municípios do Paraná dependente da solicitação formal do município e a quantidade a ser fornecida condicionada ao número de casos notificados, ao estoque disponível no CEMEPAR e ao abastecimento realizado pelo Ministério da Saúde.**
3. **O fornecimento do medicamento cloroquina 150 mg (referente a 250 mg de difosfato de cloroquina) para pacientes adultos ambulatoriais com sinais e sintomas leves ou moderados (pacientes que não estão internados) ocorrerá através:**
  - **UPAs:** para prescrições SUS e não SUS.
  - **Distritos Sanitários:** para prescrições das UMS Curitiba.
4. **O fornecimento do medicamento deverá ocorrer mediante apresentação dos seguintes documentos:**
  - **Prescrição médica em duas vias.** De acordo com a RESOLUÇÃO - RDC Nº 351, DE 20 DE MARÇO DE 2020 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, a cloroquina e hidroxicloroquina foram incluídas na lista C1 da Portaria 344/98, portanto, sujeitas à Receita de Controle Especial em duas vias, sendo a **1ª via retida no estabelecimento e a 2ª via devolvida ao Paciente.**
  - **A quantidade total de cloroquina para tratamento é de 12 (doze) comprimidos.**
  - **Termo de Ciência e Consentimento<sup>1</sup> preenchido e assinado em todas as páginas. O termo deverá ser retido no estabelecimento junto com a prescrição.** (ANEXO I do documento "ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19").
  - **Anotar o número do CPF do paciente no Termo de Ciência e Consentimento<sup>1</sup>** (necessário para informação à SESA Paraná)

<sup>1</sup> Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/May/21/Nota-informativa---Orienta---es-para-manuseio-medicamentoso-precoce-de-pacientes-com-diagn--stico-da-COVID-19.pdf>. Acesso em: 26/05/2020.

<sup>2</sup> Disponível em: [http://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos\\_restritos/files/documento/2020-06/NO\\_37\\_MANUSEIO\\_MEDICAMENTOSO\\_PRECOCE\\_DE\\_PACIENTES\\_COM\\_DIAGNOSTICO\\_DA\\_COVID\\_19.pdf](http://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-06/NO_37_MANUSEIO_MEDICAMENTOSO_PRECOCE_DE_PACIENTES_COM_DIAGNOSTICO_DA_COVID_19.pdf). Acesso em: 10/06/2020.



# ANEXO I – MODELO DE TERMO DE CIÊNCIA E CONSENTIMENTO

## Termo de Ciência e Consentimento

*Hidrocloroquina ou Cloroquina em associação com Azitromicina para COVID-19*

### DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Fui devidamente informado(a), em linguagem clara e objetiva pelo(a) médico(a), de que as avaliações médicas ou laboratoriais revelaram possibilidade ou comprovação de diagnóstico:

**COVID-19 causada pelo coronavírus SARS-COV-2**

E com base neste diagnóstico me foi orientado o seguinte tratamento/procedimento:

**Cloroquina ou Hidrocloroquina em associação com Azitromicina**

### OS PROCEDIMENTOS, SEUS BENEFÍCIOS, RISCOS E ALTERNATIVAS

Fui devidamente informado(a), em linguagem clara e objetiva pelo(a) médico(a), que:

1. A cloroquina e a hidrocloroquina são medicamentos disponíveis há muitos anos para a prevenção e tratamento da malária e também para o tratamento de algumas doenças autoimunes, como artrite reumatóide e lúpus. Pesquisadores chineses demonstraram a capacidade desses drogas de inibir a replicação do coronavírus em laboratório (in vitro). Um estudo francês mostrou que a eliminação do coronavírus da garganta de portadores de COVID-19 se deu de forma mais rápida com a utilização da combinação de hidrocloroquina e o antibiótico azitromicina, quando comparada a pacientes que não usaram as drogas. Entretanto, não há, até o momento, estudos suficientes para garantir certeza de melhora clínica dos pacientes com COVID-19 quando tratados com cloroquina ou hidrocloroquina;
2. A Cloroquina e a hidrocloroquina podem causar efeitos colaterais, como redução dos glóbulos brancos, disfunção do fígado, disfunção cardíaca e arritmias, e alterações visuais por danos na retina.

Compreendi, portanto, que não existe garantia de resultados positivos para a COVID-19 e que o medicamento proposto pode inclusive apresentar efeitos colaterais;

Sinto ciente de que o tratamento com cloroquina ou hidrocloroquina associado à azitromicina pode causar os efeitos colaterais descritos acima e outros menos graves ou menos frequentes, os quais podem levar à disfunção de órgãos, ao prolongamento da internação, à incapacidade temporária ou permanente e até ao óbito.

TERMO DE CIÊNCIA E CONSENTIMENTO: *HIDROCLOROQUINA/CLOROQUINA COVID-19*

Também fui informado(a) que, independente do uso da cloroquina ou hidrocloroquina associada à azitromicina, será mantido o tratamento padrão e comprovadamente benéfico para minha situação, que pode incluir medidas de suporte da respiração e oxigenação, ventilação mecânica, drogas para sustentar a pressão e fortalecer o coração, hemodiálise e antibióticos, entre outras terapias oferecidas a pacientes que estão criticamente doentes.

### AUTORIZAÇÃO DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL

Por livre iniciativa, acabo com os riscos supramencionados e dou permissão/autorização voluntária para que os medicamentos sejam utilizados da forma como foi exposto no presente termo. Esta autorização é dada ao(a) médico(a) abaixo identificado(a), bem como ao(a) seu(a) assistente(a) ou outro(a) profissional(a) por ele selecionado(a);

Tive a oportunidade de esclarecer todas as minhas dúvidas relativas ao(a) procedimento(a), após ter lido e compreendido todas as informações deste documento, antes de sua assinatura;

Apesar de ter entendido as explicações que me foram prestadas, de terem sido esclarecidas todas as dúvidas e estando plenamente satisfeito(a) com as informações recebidas, renuncio-me o direito de revogar este consentimento antes que o(a) procedimento(a), objeto deste documento, se realize(m).

\_\_\_\_\_, de \_\_\_\_\_, de \_\_\_\_\_, (NOME)  
☐ Paciente ☐ Responsável  
 Nome: \_\_\_\_\_  
 Assinatura: \_\_\_\_\_

### DECLARAÇÃO DO MÉDICO RESPONSÁVEL

**CONFIRMO** que expus detalhadamente para o(a) paciente ou o(a) familiar(es), ou responsável(es), o propósito, os benefícios, os riscos e as alternativas para o tratamento(a) (procedimento(a)) acima descrito(s), respondendo às perguntas formuladas pelos mesmos, e esclarecendo que o consentimento que agora é concedido e fornecido poderá ser revogado a qualquer momento antes do procedimento. De acordo com o meu entendimento, o paciente ou seu responsável, está em condições de compreender o que lhe foi informado.

\_\_\_\_\_, de \_\_\_\_\_, de \_\_\_\_\_, (NOME)  
 Nome do Médico: \_\_\_\_\_ CRM: \_\_\_\_\_  
 Assinatura: \_\_\_\_\_

TERMO DE CIÊNCIA E CONSENTIMENTO: *HIDROCLOROQUINA/CLOROQUINA COVID-19*

5. A **prescrição** por médicos da **SMS Curitiba** deverá ser feita **no sistema e-saude**.
6. A **transferência entre almoxarifados** (DS para UMS) e as **dispensações** deverão ser feitas no sistema e-saude.
7. A **solicitação de reposição para o DS** deverá ser feita através de solicitação web e encaminhada para CRM-AF. O DS deverá informar à CRM-AF o nome da UMS para onde foi feita a transferência do medicamento, nome e CPF do usuário.
8. A **reposição para as UPAs** deverá ser feita através do DUE. O DUE deverá informar à CRM-AF os nomes e CPFs dos usuários.
9. Os **documentos deverão ser arquivados** nas UMS e UPAs onde houve dispensação, pelo prazo de 2 (dois) anos (devido a cloroquina pertencer à lista C1 da Portaria 344/98).

O fornecimento do medicamento cloroquina 150 mg para pacientes internados está disponível nos documentos “Fluxo dos hospitais para solicitação de cloroquina” e “Fluxo SMS para fornecimento de cloroquina aos hospitais”, disponíveis em:  
<http://www.saude.curitiba.pr.gov.br/vigilancia/epidemiologica/vigilancia-de-a-a-z/12-vigilancia/1476-profissionais-da-saude.html>.





## **HOSPITAIS - FLUXO PARA SOLICITAÇÃO DE CLOROQUINA À SMS CURITIBA**

Para solicitar CLOROQUINA 150MG COMPRIMIDO (Difosfato de cloroquina 250mg) à SMS Curitiba, o Hospital deverá comunicar, **conforme dia e horário**, o Serviço de Epidemiologia do Distrito Sanitário (SVE/DS) onde o hospital está localizado ou o Centro de Epidemiologia (CE/SMS):

- ✓ **Entrar em contato telefônico E**
- ✓ Enviar por e-mail os dados do paciente: **Nome completo, CPF, prescrição médica e quantidade dispensada** (quantidade dispensada no caso dos hospitais que receberam previamente um quantitativo do medicamento).

### **SEGUNDA A SEXTA das 8h às 18h:**

| <i>SVE/Distrito Sanitário (DS)</i> | <i>Telefone</i>       | <i>email</i>                     |
|------------------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| <b>Bairro Novo</b>                 | 3298-6155             | sve.dsbn@sms.curitiba.pr.gov.br  |
| <b>Boa Vista</b>                   | 3355-2680             | sve.dsbv@sms.curitiba.pr.gov.br  |
| <b>Boqueirão</b>                   | 3313-5486 / 3313-5489 | sve.dsbq@sms.curitiba.pr.gov.br  |
| <b>Cajuru</b>                      | 3221-2342 / 3221-2343 | sve.dscj@sms.curitiba.pr.gov.br  |
| <b>CIC</b>                         | 3221-2885             | sve.dscic@sms.curitiba.pr.gov.br |
| <b>Matriz</b>                      | 3244-1741 / 3244-1748 | sve.dsmz@sms.curitiba.pr.gov.br  |
| <b>Pinheirinho</b>                 | 3212-5655             | sve.dspn@sms.curitiba.pr.gov.br  |
| <b>Portão</b>                      | 3350-3776             | sve.dspr@sms.curitiba.pr.gov.br  |
| <b>Sanitário Santa Felicidade</b>  | 3374-5022             | sve.dssf@sms.curitiba.pr.gov.br  |
| <b>Tatuquara</b>                   | 3221-2688             | sve.dstq@sms.curitiba.pr.gov.br  |

### **SEGUNDA A SEXTA das 18h às 8h, FINAIS DE SEMANA e FERIADOS:**

- **Centro de Epidemiologia – CE/SMS:** 99961-5194 epidemio@sms.curitiba.pr.gov.br

**Aguardar contato do SVE/DS ou CE/SMS para retirada do medicamento.**



## **INDICAÇÃO CLOROQUINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS**

### **(TERAPIA ADJUVANTE NO TRATAMENTO DE FORMAS GRAVES DO COVID-19)**

O Ministério da Saúde do Brasil disponibilizou para uso, a critério médico, o medicamento cloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves, em pacientes hospitalizados, sem que outras medidas de suporte sejam preteridas em seu favor. A presente medida considera que não existe outro tratamento específico eficaz disponível até o momento. Importante ressaltar que há dezenas de estudos clínicos nacionais e internacionais em andamento, avaliando a eficácia e segurança de cloroquina/hidroxicloroquina para infecção por COVID-19, bem como outros medicamentos, e, portanto, essa medida poderá ser modificada a qualquer momento, a depender de novas evidências científicas. (NOTA INFORMATIVA Nº 5/2020-DAF/SCTIE/MS).

### **INDICAÇÕES DA CLOROQUINA NA TERAPIA ADJUVANTE NAS FORMAS GRAVES:**

Conforme NOTA INFORMATIVA Nº 5/2020-DAF/SCTIE/MS, de 27/03/2020:

#### **SITUAÇÃO CLÍNICA**

- Pacientes hospitalizados com formas graves da COVID-19: dispneia, frequência respiratória  $\geq 30$ /min,  $SpO_2 \leq 93\%$ ,  $PaO_2/FiO_2$  50% dentro das 24 a 48 hs.
- Casos críticos da COVID-19: falência respiratória, choque séptico e/ou disfunção de múltiplos órgãos.

#### **RECOMENDAÇÃO**

- CLOROQUINA: 3 comp. de 150 mg\* 2x/dia no 1º dia (900 mg de dose de ataque) seguido de 3 comp. 150 mg 1x/dia no 2º, 3º, 4º e 5º dias (450 mg/dia).

**Para pacientes abaixo de 60 Kg, fazer ajuste de dose para 7,5mg/Kg de peso.**

- Difosfato de cloroquina 250 mg comprimido equivale a 150 mg de Cloroquina base OU
- HIDROXICLOROQUINA: 1 comp. 400 mg 2x/dia no 1º dia (800 mg dose de ataque), seguido de 1 comp. 400 mg 1x/dia no 2º, 3º, 4º e 5º dias (400 mg/dia).

#### **OBSERVAÇÕES IMPORTANTES**

A escolha da antibioticoterapia ficará a critério da equipe médica do hospital de acordo com as recomendações da comissão de infecção hospitalar local.

- Realizar ECG (eletrocardiograma) 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%.





**PREFEITURA MUNICIPAL DE CURITIBA**  
Secretaria Municipal da Saúde  
Departamento de Urgência e Emergência

**Memorando Circular nº 23/2020 – DUE/SMS**

Curitiba, 31 de julho de 2020.

**NOTA TÉCNICA**

**Tratamento farmacológico da COVID-19**

Considerando o cenário de pandemia, no qual se faz ainda mais necessária a utilização racional dos recursos públicos, evitando o desabastecimento de insumos essenciais ao tratamento de outras doenças como artrite reumatoide, lúpus e infecções bacterianas;

Considerando que todo o uso de medicamentos envolve riscos, tanto para o indivíduo (como o aparecimento de efeitos colaterais), quanto para a sociedade (como a indução de resistência bacteriana à antibióticos);

Considerando a não detecção da circulação do vírus Influenza em Curitiba nas última semanas epidemiológica, conforme boletins publicados em <http://www.saude.curitiba.pr.gov.br/vigilancia/epidemiologica/vigilancia-de-a-a-z/12-vigilancia/1507-boletins.html>;

Considerando as **Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da COVID-19: AMIB, SBI e SBPT de 18 de maio de 2020**, disponível em <https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/125/2020/05/97a9b85bc883622481e642a4714063027e35084002b20f7c48851d05bc3e20e4.pdf>;

Considerando a publicação “Uso de Medicamentos Para COVID-19” da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI), disponível em <https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/125/2020/06/ddb8adbedf98c5bed371a929338e0df2acc49af1beeb494f5a15dd38f901c760.pdf>

Considerando a publicação da SBI “**Atualização Sobre a Hidroxicloroquina no Tratamento Precoce da COVID-19**”, disponível em [https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/principal/2020/07/SBI\\_Informe\\_16\\_HCQ\\_precoce.pdf](https://www.infectologia.org.br/admin/zcloud/principal/2020/07/SBI_Informe_16_HCQ_precoce.pdf),

Considerando a Nota Orientativa nº 42 COE/SESA “Recomendação Do COE Acerca Da Disponibilização De Medicamentos Para Suposto Tratamento Da COVID-19”, disponível em [http://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos\\_restritos/files/documento/2020-07/NO\\_42\\_RECOMENDACAO\\_DO\\_COE\\_ACERCA\\_DA\\_DISPONIBILIZACAO\\_DE\\_MEDICAMEN%20TOS\\_PARA\\_SUPOSTO\\_TRATAMENTO\\_DA\\_COVID\\_19\\_V2.pdf](http://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-07/NO_42_RECOMENDACAO_DO_COE_ACERCA_DA_DISPONIBILIZACAO_DE_MEDICAMEN%20TOS_PARA_SUPOSTO_TRATAMENTO_DA_COVID_19_V2.pdf)

O Departamento de Urgência e Emergência (DUE) orienta que, para todos os pacientes suspeitos ou confirmados de COVID-19:

1. Está contraindicado o uso de hidroxicloroquina (ou cloroquina);
2. Está contraindicado o uso rotineiro de antimicrobianos (como a azitromicina ou ceftriaxona), devendo ser reservado o uso quando houver suspeita documentada de infecção de provável etiologia bacteriana;
3. Está contraindicado o uso rotineiro de oseltamivir, devendo seu uso ser reservado aos casos em que houver forte suspeita clínica de influenza (presença de síndrome gripal) ou empiricamente em pacientes graves / com fatores de risco;
4. Está contraindicado o uso rotineiro de corticoterapias, devendo seu uso ser reservado aos casos graves ou que cursarem com hipoxemia comprovada <95% secundária à infecção por COVID-19.

Dr. Pedro Henrique de Almeida  
CRM-PR 22249  
**Diretor Técnico**

Departamento de Urgência e Emergência



**PREFEITURA MUNICIPAL DE CURITIBA**  
**Secretaria Municipal de Saúde**  
**DUE – Departamento de Urgência e Emergência**

**Memo Circular Interna nº 6/2021**

**Curitiba, 13 de março de 2021.**

**Ao:** Unidades de Pronto Atendimento 24hs (UPAs) de Curitiba

**A/C:** ASL, RT'S (médicos e de enfermagem) e Equipes Assistenciais

**Ref.:** NOTA TÉCNICA PARA USO ADEQUADO DE MATERIAIS E INSUMOS EM SITUAÇÃO DE CRISE

Considerando o contexto da pandemia COVID-19, que assola o país desde março de 2020;

Considerando o novo cenário assistencial, em que ocorre um aumento da transmissibilidade, mudança no perfil etário dos doentes e aumento da permanência em leitos;

Considerando a finitude de recursos físicos (hospitais e leitos), humanos (equipes especializadas e de apoio), equipamentos (ventiladores pulmonares, bombas infusoras, monitores multiparamétricos etc.), bem como insumos (oxigênio, drogas para sedação/analgesia/bloqueios/anticoagulação etc.);

Considerando as recomendações contidas no **Protocolo de Sedação, Analgesia e Bloqueio Neuromuscular durante a Pandemia COVID 19** ([https://www.amib.org.br/fileadmin/user\\_upload/amib/2020/julho/31/1\\_Analgesia\\_sedacao\\_e\\_bloqueio\\_neuromuscular\\_na\\_pandemia\\_COVID-19.docx](https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2020/julho/31/1_Analgesia_sedacao_e_bloqueio_neuromuscular_na_pandemia_COVID-19.docx)), bem como as recomendações da SESA/PR nos documentos **Sedação em Cenário de Escassez** e **Controle da Dor em Cenário de Escassez** (apêndice I e II);

Considerando as recomendações contidas no documento **Orientações Sobre O Uso Racional Do Gás Oxigênio Em Pacientes Graves Com Suspeita De Infecção Por Sars-Cov-2** ([https://www.amib.org.br/fileadmin/user\\_upload/amib/2021/janeiro/27/ORIENTACOES SOBRE O USO RACIONAL DO GAS OXIGENIO EM PACIENTES GRAVES COM SUSPEITA DE INFECCAO POR SARS-COV-2VJS.pdf](https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2021/janeiro/27/ORIENTACOES SOBRE O USO RACIONAL DO GAS OXIGENIO EM PACIENTES GRAVES COM SUSPEITA DE INFECCAO POR SARS-COV-2VJS.pdf));

Considerando as recomendações contida no documento **Alocação de Recursos em Esgotamento Durante a Pandemia COVID-19 - AMIB**, ([https://www.amib.org.br/fileadmin/user\\_upload/amib/2020/abril/24/Protocolo AMIB de alocação de recursos em esgotamento durante a pandemia por COVID-19.pdf](https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2020/abril/24/Protocolo AMIB de alocação de recursos em esgotamento durante a pandemia por COVID-19.pdf));

Considerando os Comunicados de Alerta para escassez de insumos para a realização do exame de Gasometria (apêndice III);

Considerando o Alerta do **CRM-PR de 12/03/2021**, versando sobre o iminente esgotamento da capacidade de atendimento com consequente necessidade de as autoridades sanitárias tomarem decisões a respeito (<https://www.crmpr.org.br/CRMpr-alerta-1-54238.shtml>);

e finalmente, considerando o **Decreto Municipal nº 565 de 12/03/2021** (<https://mid.curitiba.pr.gov.br/2021/00311666.pdf>) que estabelece a bandeira vermelha de risco sanitário no município;

Ficam disponibilizados para utilização nas UPAs de Curitiba, os seguintes protocolos, baseados em literatura endossada pelas Sociedades de Especialidades, para o uso adequado de materiais e insumos em situação de crise:



PREFEITURA MUNICIPAL DE CURITIBA  
Secretaria Municipal de Saúde  
DUE – Departamento de Urgência e Emergência

1. **Protocolo Para Uso Racional da Sedação e Analgesia em Situação de Crise – UPAs de Curitiba,** conforme disposto no **ANEXO 01;**
2. **Protocolo Para Uso Racional de Bombas Infusoras em Situação de Crise – UPAs de Curitiba,** conforme disposto no **ANEXO 02;**
3. **Protocolo Para Uso Racional da Oxigenoterapia em Situação de Crise – UPAs de Curitiba,** conforme disposto no **ANEXO 03;**
4. **Protocolo Para Uso Racional do Exame de Gasometria em Situação de Crise – UPAs de Curitiba,** conforme disposto no **ANEXO 04.**
5. **Protocolo Para Uso Racional de Agentes Antitrombóticos em Situação de Crise – UPAs de Curitiba,** conforme disposto no **ANEXO 05;**
6. **Protocolo Para Alocação de Recursos Assistenciais em Situação de Crise – UPAs de Curitiba,** conforme disposto no **ANEXO 06.**

Esta Nota Técnica tem efeito imediato.

Att,

**Dr Pedro Henrique de Almeida**

Diretor Técnico Departamento de Urgência e Emergência  
CRM-PR 22249



## PROTOCOLO DE DETECÇÃO PRECOCE E TRATAMENTO DE HIPÓXIA SILENCIOSA

### OBJETIVO

- Monitorar pacientes com COVID-19 com 60 anos ou mais e aqueles entre 50 e 59 anos com cardiopatia, pneumopatia, diabetes, cardiopatia, hipertensão ou IMC  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ;
- Identificar precocemente a queda da saturação de oxigênio em ar ambiente ( $\text{SatO}_2$ ) nesta população;
- Monitorar pacientes em tratamento domiciliar com hipóxia aguda devido à COVID-19;
- Monitorar pacientes pós alta de internação por COVID-19.

### MONITORAMENTO

Será aferida  $\text{SatO}_2$  em ar ambiente, com oxímetro de pulso digital (Anexo C), duas vezes ao dia, de pessoas:

- $\geq 60$  anos ou de 50 a 59 anos com cardiopatia, pneumopatia, diabetes, hipertensão ou IMC  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ , que tenham registro de atendimento por sintomas respiratórios agudos e estejam entre o 4º e o 9º dia do início dos sintomas (Anexo A),
- Em tratamento domiciliar de hipóxia silenciosa até estabilização do quadro clínico,
- Após alta de internamento por COVID-19 até estabilização do quadro clínico.

É fundamental **REGISTRAR** o resultado no e-Saúde com rapidez para agilizar o atendimento na rede de saúde.

As recomendações a partir dos resultados encontrados são:

| SatO <sub>2</sub> ar ambiente para pessoas $\geq 18$ anos estabilizado em:                                                                                                                                                                                                                     | Recomendação                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\geq 93\%$                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Fazer orientações gerais, manter rotina de monitoramento e fazer registros                    |
| 90-92% ou redução $\geq 3\%$ do nível basal, se hipóxia crônica                                                                                                                                                                                                                                | Encaminhar para avaliação médica imediata na UBS ou pronto atendimento (convênio, particular) |
| $\leq 89\%$                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Encaminhar para avaliação imediata na UPA ou pronto atendimento (convênio, particular)        |
| <b>Sinais de gravidade presentes independente da SatO<sub>2</sub>:</b><br>Esforço respiratório, taquipneia, cianose, hipotensão, alteração do nível de consciência, sinais tromboembólicos, vômitos incoercíveis, desidratação, descompensação de doenças de base, outras disfunções orgânicas | Encaminhar para avaliação imediata na UPA ou pronto atendimento (convênio, particular)        |

Caracteriza-se HIPÓXIA AGUDA se a  $\text{SatO}_2$  em ar ambiente for  $\leq 92\%$  ou houver redução  $\geq 3\%$  do nível basal de pessoas com hipóxia crônica (Ex.: tabagismo, DPOC, ICC).

### MANEJO CLÍNICO DA COVID-19 EM PESSOAS $\geq 18$ anos

A avaliação de pessoas com febre e/ou sintomas respiratórios agudos (há menos de 10 dias) inclui:

- Verificar história clínica/epidemiológica, incluindo a suspeita de reinfecção, infecção por nova variante ou infecção após vacinação;
- Identificar outros sintomas - cefaleia, mialgia, astenia, inapetência, dor abdominal, diarreia, náuseas e vômitos,
- Aferir e registrar dados vitais e oximetria;
- Manejar comprometimento de sistemas vitais conforme protocolos PALS/ACLS/ATLS/AMLS:  
A = Vias aéreas B = Ventilação C = Circulação D = Neurológico;
- Fazer diagnóstico diferencial e tratar de acordo com o quadro;
- Realizar PCR (menores de 18 anos e maiores de 40 anos), teste de Antígeno (trabalhadores da saúde e pessoas entre 18 e 40 anos) ou ambos (trabalhadores da saúde e pessoas entre 18 e 40 anos com viagem ou contato com viajantes para o exterior ou outros estados nos últimos 14 dias) naqueles que não realizaram exame recentemente;
- Classificar a gravidade do caso:

| Classificação da gravidade da COVID-19 em pessoas $\geq 18$ anos |                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Leve                                                             | Moderado                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Grave                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Ausência de sinais de gravidade                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\text{SatO}_2</math> 90-92% ar amb ou redução <math>\geq 3\%</math> se hipóxia crônica; esforço respiratório leve a moderado; FR entre 22 e 30 ipm</li> <li>- Vômitos incoercíveis, desidratação</li> <li>- Febre <math>\geq 48\text{h}</math></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\text{SatO}_2 \leq 89\%</math> ar amb; cianose; esforço respiratório intenso; tiragem intercostal; FR <math>\geq 31</math> ipm</li> <li>- Hipotensão</li> <li>- Sinais tromboembólicos</li> <li>- Alteração do nível de consciência</li> <li>- Descompensação de ICC, DPOC, diabetes, etc.</li> <li>- Outras disfunções orgânicas</li> </ul> |

- Manejar conforme a classificação de gravidade do caso (inicial e evolutiva):





| CASO     | RECOMENDAÇÃO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| LEVE     | Orientações gerais - repouso, hidratação, medicação sintomática, posição PRONA (adultos), SINAIS DE ALERTA (procurar atendimento presencial)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| MODERADO | <p>Instituir tratamento de acordo com o caso: antitérmico, antiemético, broncodilatador, analgésico, etc. e observar por até 6 horas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Com melhora clínica e <b>SatO<sub>2</sub> em ar ambiente ≥93%</b> ou <b>melhora da SatO<sub>2</sub> basal</b> - Liberar para domicílio com orientações gerais (ver caso leve)</li> <li>- Pessoas de 18 a 49 anos <b>SEM ALTO RISCO</b> e <b>SatO<sub>2</sub> em ar ambiente entre 91-92%</b> - Tratar <b>HIPÓXIA SILENCIOSA</b> com dexametasona 6 mg (1 ½ cp de 4 mg) por via oral em dose única diária por até 10 dias</li> <li>- Sem melhora clínica e/ou 50 anos ou mais e/ou 18 a 49 anos <b>COM ALTO RISCO</b> (IMC ≥35 kg/m<sup>2</sup>, história de tromboembolismo, doença crônica grave descompensada - diabetes, cardiopatia, pneumopatia, nefropatia, etc.) e <b>SatO<sub>2</sub> em ar ambiente ≤ 92%</b> - Acionar 192/complexo regulador para protocolo SRAG, estabilizar o caso e monitorar até transferência</li> <li>- 18 anos ou mais e <b>SatO<sub>2</sub> em ar ambiente ≤90%</b> - Acionar complexo regulador para protocolo SRAG, manter suporte clínico e monitorar até transferência</li> </ul> |
| GRAVE    | Acionar complexo regulador para protocolo SRAG, manter suporte clínico e monitorar até transferência                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

## i) Determinar isolamento domiciliar por:

- 10 dias após início dos sintomas - para pessoas **imunocompetentes**, que **NÃO necessitaram** de internação ou tratamento de hipóxia aguda,
- 20 dias após o início dos sintomas - para pessoas **imunossuprimidas** e/ou que **necessitaram** de internação ou tratamento de hipóxia aguda,

Trabalhadores da saúde com exame PCR/Antígeno **não reagente/não detectado** e há 24h sem febre, sem uso de antitérmico e com melhora clínica devem retornar ao trabalho, com uso de EPI preconizado;

Monitorar diariamente a evolução clínica e o **ISOLAMENTO**. A liberação após este período ocorrerá se a pessoa estiver há 24h sem febre, sem uso de antitérmico e com melhora dos sintomas respiratórios. Na presença de sintomas incapacitantes após o período de isolamento, é necessário avaliar afastamento por motivo de doença;

## j) Monitorar oximetria duas vezes ao dia (remoto ou presencial) nos casos de:

- Hipóxia silenciosa (intensificar se início anterior ao 6º dia) - monitorar até **estabilização clínica**,
- 60 anos ou mais ou entre 50 e 59 anos com diabetes, cardiopatia, pneumopatia, hipertensão ou IMC ≥30 kg/m<sup>2</sup> – monitorar **de D4 a D9**;

k) Reforçar medidas de **prevenção de contágio** – uso de máscara, higienização das mãos, etiqueta respiratória, distanciamento social, ambientes arejados, etc., com destaque à prevenção da transmissão **INTRADOMICILIAR** (ver doc.16 - Orientações para pessoas em Isolamento Domiciliar);

## l) Realizar roteiro de investigação epidemiológica de contatos próximos e domiciliares:

- Contatos sintomáticos – ver manejo clínico,
- Contatos assintomáticos:
  - Determinar isolamento domiciliar por 10 dias a partir da data de emissão do comunicado de isolamento domiciliar do caso índice,
  - Reforçar prevenção da transmissão **INTRADOMICILIAR**,  
SE apresentar febre e/ou sintomas respiratórios, **PROLONGAR ISOLAMENTO por 10 dias** a partir do início dos sintomas e entrar em contato com a Central de Atendimento - 3350-9000 (ver manejo clínico),
  - Checar realização de PCR/teste de Antígeno 5 dias após contato com o caso índice, isolando aqueles com resultado detectável/reagente por 10 dias após a data de emissão do comunicado de isolamento domiciliar do caso índice ou liberando do isolamento os casos não detectáveis/não reagentes,
  - Para os contatos **domiciliares ASSINTOMÁTICOS entre 18 e 40 anos com deslocamento para trabalho/escola de casos POSITIVOS DE COVID-19\* sem testagem prévia, fazer TESTE DE ANTÍGENO** no 5º dia após a data de emissão do comunicado de isolamento domiciliar do caso índice, registrando o exame no e-Saúde (outros SADT), e proceder conforme resultado:



|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ANTÍGENO REAGENTE</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Determinar <b>ISOLAMENTO por 10 dias</b> a partir da data de coleta do exame,</li> <li>- Se apresentar febre e/ou sintomas respiratórios, <b>PROLONGAR ISOLAMENTO por mais 10 dias</b> a partir do início dos sintomas e contatar a Central de Atendimento - 3350-9000. Será liberado do <b>isolamento</b> após completar o período determinado, se há 24h sem febre, sem uso de antitérmico e com melhora dos sintomas respiratórios (ver manejo clínico),</li> <li>- Reforçar medidas de prevenção de transmissão INTRADOMICILIAR</li> <li>- Orientar comunicação imediata ao local de trabalho /escola sobre caso positivo de COVID-19 para investigação de contatos próximos quanto à presença de sintomatologia e medidas de prevenção.</li> </ul> |
| <b>ANTÍGENO NÃO REAGENTE</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Liberar do isolamento</li> <li>- Se apresentar febre e/ou sintomas respiratórios, reiniciar <b>ISOLAMENTO por 10 dias</b> a partir do início dos sintomas e contatar a Central de Atendimento - 3350-9000 (ver manejo clínico)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

\* Caso recente sintomático ou assintomático confirmado por Antígeno ou PCR.

m) Fazer registros no e-Saúde, sinalizando, inclusive, casos suspeitos de reinfecção, infecção por nova variante ou infecção após vacinação.

Obs.: Pessoas assintomáticas sem contato com caso confirmado de COVID-19 e que apresentarem PCR e/ou Antígeno positivo devem cumprir isolamento de 10 dias a partir da data de coleta do exame

### AValiação e Internamento na UPA

Na UPA, além dos itens abordados anteriormente, é importante ressaltar que compete às equipes, assistir os pacientes com COVID-19 encaminhados pelos DS/UBS/SAMU por apresentarem hipóxia ou sinais de gravidade, para qualificar o caso e, quando indicado, instituir tratamento das disfunções orgânicas precocemente, internar ou liberar para tratamento em domicílio.

Na porta de entrada, os profissionais devem acolher os pacientes, identificar o encaminhamento por hipóxia aguda no prontuário eletrônico (a UBS irá registrar no prontuário e aparecerá um alerta já na recepção do paciente no sistema e-Saúde), encaminhar para o **EIXO RESPIRATÓRIO** e priorizar consulta médica.

Após avaliação, pacientes com hipóxia aguda confirmada, mas sem critérios de internamento, serão manejados de acordo com o item h. Já os que têm critério para internamento na UPA serão tratados conforme o quadro a seguir.

| TRATAMENTO DE HIPÓXIA SILENCIOSA EM PESSOAS INTERNADAS NA UPA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Avaliação laboratorial</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemograma, dosagem de proteína C reativa, gasometria arterial, creatinina, transaminase pirúvica (TGP)</li> <li>• Realizar Antígeno em todos os pacientes que não realizaram exame recentemente e registrar (SRAG -SIVEP/gripe e e-Saúde)</li> <li>• Outros exames podem ser necessários de acordo com a clínica, como coagulograma, glicose, RAIIO-X de tórax e abdome</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Suplementação de O<sub>2</sub></b><br>Manter SatO <sub>2</sub> ≥ 90%, evitando utilizar dispositivos que aumentem aerossóis: cateter nasal (baixo fluxo de O <sub>2</sub> ) ou máscara facial total com filtro de barreira (alto fluxo de O <sub>2</sub> ).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Tratamento medicamentoso                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Conduta                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Esquema                                                                                               | Observações                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Dexametasona                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 6 mg (1 ½ cp 4 mg) em dose única diária por via oral ou intravenosa por até 10 dias                   | Manter controle rigoroso de pressão arterial e glicemia (principalmente se DM), introdução/ otimização de insulinoterapia, compensação de doença de base entre outros.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Heparina não fracionada para profilaxia de eventos tromboembólicos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 5000 UI via subcutânea:<br>12/12 h se IMC <30 kg/m <sup>2</sup><br>8/8h se IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> | Contraindicações:<br>a) Hipersensibilidade à heparina e seus derivados, inclusive as de baixo peso molecular;<br>b) Hemorragias ativas de grande porte e condições de alto risco de hemorragia incontrolável, inclusive AVC hemorrágico recente;<br>Usar com cautela em condições com alto risco de hemorragia: alterações na hemostasia; história de úlcera péptica; AVC isquêmico recente; neurocirurgia ou cirurgia oftálmica recente; HAS severa não controlada; retinopatia diabética; alcoolismo e uso concomitante de medicamentos que afetem hemostasia - AINES; dextrana, ticlopidina e clopidogrel; glicocorticoides sistêmicos de uso contínuo, agentes trombolíticos, anticoagulantes e antiplaquetário. |
| Outros medicamentos podem ser necessários de acordo com as manifestações clínicas da doença. O uso de antibióticos está indicado na evidência de infecção bacteriana associada. Em relação ao oseltamivir, o uso <b>rotineiro</b> não é recomendado atualmente em Curitiba por não haver evidências de circulação do vírus Influenza no município nos últimos meses. De acordo com o Ministério da Saúde (Parecer Técnico nº 67/2020-CGPNI/DEIDT/SVS/MS; maio/2020), oseltamivir está indicado prioritariamente <b>nas primeiras 48 horas do início dos sintomas</b> para os casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) ou de síndrome gripal de gestantes em qualquer idade gestacional, pacientes com doença renal crônica, hepatopatia, imunossupressão e obesidade com IMC >40 kg/m <sup>2</sup> . Pessoas idosas poderão ser contempladas se houver disponibilidade do medicamento no município |                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

**ACOMPANHAMENTO APÓS AVALIAÇÃO OU ALTA DA UPA/HOSPITAL**

Caberá às equipes da UBS/DS monitorar pacientes em tratamento DOMICILIAR de hipóxia avaliados na UBS/UPA e aqueles após alta de internamento (UPA/hospital). Para tanto, é preciso:

- a) Compensar/intensificar monitoramento de doenças de base – hipertensão, ICC, diabetes entre outras;
- b) Manter esquema terapêutico recomendado na UPA ou hospital;
- c) Manter monitoramento com oximetria até a estabilização do quadro;
- d) Reforçar/determinar isolamento domiciliar (respiratório e de contato) durante:
  - 10 dias após início dos sintomas - para pessoas **imunocompetentes**, que **NÃO necessitaram** de internação ou tratamento de hipóxia aguda,
  - 20 dias após o início dos sintomas - para pessoas **imunossuprimidas** e/ou que **necessitaram** de internação ou tratamento de hipóxia aguda;
- e) Fazer registros.

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145247 em 22/07/2021 às 17:20:30





## Anexo A – ORGANIZAÇÃO DO MONITORAMENTO NOS DS E UBS

### Equipes de monitoramento

Equipes de saúde dos DS e das UBS farão o monitoramento remoto (contato telefônico) ou o monitoramento presencial domiciliar, com aferição da oximetria de pulso digital. As rotas diárias de visitas serão estabelecidas pela equipe. A identificação dos usuários será:

| População                                                                                                         | Período de avaliação      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| ≥ 60 anos ou entre 50 e 59 anos com cardiopatia, pneumopatia, diabetes, hipertensão ou IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> | D4 a D9                   |
| Pessoas em tratamento domiciliar de hipóxia silenciosa                                                            | Até estabilização clínica |
| Pessoas após alta de internamento de UPA/hospital por COVID-19                                                    |                           |

A identificação destas populações ocorrerá por meio de: a) Relatório n. 334 Prontuário Básico e-Saúde - Acompanhamento COVID – geral, com data atual; e b) Painel de monitoramento

### Oximetria de pulso

Para a aferição da SatO<sub>2</sub> em ar ambiente, será utilizado o oxímetro de pulso digital. O monitoramento poderá ocorrer de forma remota (contato telefônico), para pacientes que têm oxímetro no domicílio (próprio ou cedidos pela SMS) e que farão a autoaferição, ou com a presença de profissionais da saúde, para os que não têm o aparelho em casa.

Um contato inicial com o usuário/familiar/cuidador terá como objetivo informar sobre o processo de monitoramento e verificar se há oxímetro no domicílio, para determinar a forma de monitoramento - presencial ou remota.

O período de monitoramento será do 4º ao 9º dia do início dos sintomas, a partir da instituição de tratamento de hipóxia silenciosa em domicílio ou após alta de internamento em UPA/hospital, até estabilização clínica. Para aqueles que não apresentarem piora do quadro, o monitoramento poderá ser interrompido, com a exclusão do nome do usuário do painel de monitoramento. Exceções poderão ocorrer, com manutenção do monitoramento por um período maior, conforme avaliação da equipe de saúde.

| MONITORAMENTO                                           | ROTINA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>REMOTO</b><br><b>(COM oxímetro no domicílio)</b>     | Contato telefônico inicial: <ul style="list-style-type: none"> <li>Identificar a existência de oxímetro no domicílio e orientar a técnica de aferição,</li> <li>Indicar aferição duas vezes ao dia e anotação dos resultados;</li> </ul> Contatos subsequentes: <ul style="list-style-type: none"> <li>Revisar a técnica (passo a passo) para evitar erros de leitura,</li> <li>Monitorar diariamente sintomatologia e resultados da oximetria,</li> <li>Encaminhar de acordo com os achados,</li> <li>Comunicar imediatamente os casos de hipóxia aguda,</li> <li>Registrar informações e encaminhamentos, conforme Figura 1. <b>Para agilizar o atendimento na UBS/UPA, é fundamental garantir o registro do resultado no e-Saúde.</b></li> </ul>                                        |
| <b>PRESENCIAL</b><br><b>(SEM oxímetro no domicílio)</b> | Contato telefônico inicial: <ul style="list-style-type: none"> <li>Explicar que uma equipe de saúde realizará, em domicílio, monitoramento da oximetria duas vezes ao dia;</li> </ul> Visitas subsequentes: <ul style="list-style-type: none"> <li>Apresentar-se, explicar o motivo da visita e pactuar a rotina (duas/dia),</li> <li>Verificar se o paciente/cuidador pode vir ao peridomicílio,</li> <li>Indagar sobre sintomas,</li> <li>Comunicar imediatamente os casos de hipóxia aguda,</li> <li>Orientar / aferir oximetria (ver Anexo C),</li> <li>Encaminhar de acordo com os achados,</li> <li>Registrar informações e encaminhamentos, conforme Figura 1. <b>Para agilizar o atendimento na UBS/UPA, é fundamental garantir o registro do resultado no e-Saúde.</b></li> </ul> |

**Figura 1 – Campos a serem preenchidos com o resultado da oximetria**

Itens por página 10

| Procedimento        | Obs. do Solicitante | Obs. do Realizador | Via de Administração | Concluído                | Guia |
|---------------------|---------------------|--------------------|----------------------|--------------------------|------|
| VERIFICAR OXIMETRIA |                     |                    |                      | <input type="checkbox"/> |      |

1. "Obs. do Realizador": para o valor da saturação ir para o Histórico do paciente

2. Guia (quando acima de 60 anos): para aparecer na UPA se hipóxia detectada

O documento "Orientações para profissionais da APS para realização de visita/atendimento domiciliar" (disponível em: [http://www.saude.curitiba.pr.gov.br/images/Orienta%C3%A7%C3%B5es%20VD%20-%20v.2\\_31.07.pdf](http://www.saude.curitiba.pr.gov.br/images/Orienta%C3%A7%C3%B5es%20VD%20-%20v.2_31.07.pdf)) traz informações sobre os cuidados necessários a serem tomados quando a equipe de saúde precisar adentrar o domicílio dos pacientes para realizar a oximetria.



## Anexo B – MODELO DE CESSÃO DE USO DO OXÍMETRO

### CESSÃO DE USO DO OXÍMETRO

#### IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Nome: \_\_\_\_\_  
 Nome da Mãe: \_\_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_  
 Telefone: \_\_\_\_\_  
 Unidade de Saúde: \_\_\_\_\_ DS \_\_\_\_\_  
 Nome do Cuidador: \_\_\_\_\_  
 Equipamento: OXÍMETRO DE PULSO DIGITAL  
 Placa patrimonial: \_\_\_\_\_

#### TERMO DE RESPONSABILIDADE DE USO

Eu, \_\_\_\_\_ CPF \_\_\_\_\_  
 Declaro que recebi o equipamento OXÍMETRO DE PULSO DIGITAL, em perfeitas condições de uso, o qual ficará sob minha inteira responsabilidade de conservação até a sua devolução. Estou ciente das penalidades caso incorra em irregularidade no uso do equipamento, podendo responder civilmente, caso ocorra empréstimos a terceiros, utilização para outros fins, entre outros.

#### IMPORTANTE:

- Este equipamento é para uso exclusivo do paciente em acompanhamento, dentro do município de Curitiba, devendo ser devolvido à Unidade de Saúde / Distrito Sanitário ao término do monitoramento previsto (até 10º dia do início dos sintomas);
- Será realizado ligação telefônica diária da equipe do monitoramento para obter dados da aferição, bem como orientar a utilização do equipamento;
- Em caso intenção de mudança de endereço, bem como outras situações não relatadas, comunicar imediatamente a Unidade de Saúde / Distrito Sanitário através do telefone \_\_\_\_\_

#### PROTOCOLO DE ENTREGA

Data de Recebimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Nome do Responsável: \_\_\_\_\_  
 Assinatura: \_\_\_\_\_

#### PROTOCOLO DE DEVOLUÇÃO

Data de Devolução: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 Nome do Responsável: \_\_\_\_\_  
 Assinatura: \_\_\_\_\_

## Anexo C - ORIENTAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DA OXIMETRIA DE PULSO NO DOMICÍLIO

### ORIENTAÇÃO PARA REALIZAÇÃO DA OXIMETRIA DE PULSO NO DOMICÍLIO

- Higienizar as mãos com água e sabão ou com álcool em gel 70% (profissional de saúde e do paciente/cuidador) antes e após a manipulação do aparelho;
- Desinfetar o oxímetro antes e após as medições – borrifar desinfetante hospitalar em pano descartável e friccionar no aparelho;
- Oferecer o oxímetro ao paciente/cuidador, orientando-o(s) quanto à técnica de leitura:
  - Antes da aferição, verificar e solicitar remoção de esmalte ou base das unhas do paciente;
  - Orientar que, se possível, o paciente permaneça sentado por 5 minutos antes da aferição, aquecendo as mãos por fricção uma na outra;
  - A mão a ser examinada deve ficar no nível do coração, apoiada numa superfície limpa (se possível);
  - Ligar o aparelho e pinçar a extremidade oposta ao do local de leitura para que a área com a luz fique exposta;
  - Inserir o dedo indicador no local indicado, alinhando-o ao emissor de luz;
  - Aguardar pelo menos um minuto com o dedo no aparelho, até estabilização da leitura;



- Anotar valores, data e horário do exame;

- Após a medição, recolher e desinfetar o aparelho;
- Registrar os resultados na planilha de monitoramento ALERT(AR) e no e-Saúde.

#### Situações que podem causar dificuldade ou erro na leitura

- Tempo de aferição inferior a um minuto,
- Excesso de luz no ambiente,
- Uso de esmalte, base ou unhas postiças,
- Extremidades frias, hipotermia, tremores, hipotensão, anemia severa, tabagismo.

**FLUXO INTERNO SMS PARA FORNECIMENTO DE CLOROQUINA AOS HOSPITAIS****SERVIÇO DE EPIDEMIOLOGIA - SVE/DS:**

- Receber as solicitações dos hospitais;
- Verificar se constam as informações: **nome completo, CPF, prescrição médica e quantidade dispensada** (quantidade dispensada no caso dos hospitais que receberam previamente um quantitativo do medicamento);
- Entrar em **contato telefônico E encaminhar solicitação do hospital por email ao setor responsável conforme o período:**

| <i>Período</i>                                               | <i>Setor responsável</i> | <i>Telefone</i>         | <i>email</i>                    |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| Segunda-sexta das 8:00-18:00                                 | CRM-AF SMS               | 3350-9471               | crmaf@sms.curitiba.pr.gov.br    |
| Segunda à sexta das 18:00-8:00<br>Final de semana<br>Feriado | CE SMS                   | 99961-5194<br>(plantão) | epidemio@sms.curitiba.pr.gov.br |

- Receber o retorno da CRM-AF ou CE/SMS e orientar o hospital quanto a retirada do medicamento.

**CENTRO DE EPIDEMIOLOGIA – CE/SMS - PLANTÃO:**

- Receber as solicitações dos hospitais durante a semana de 18:00 às 8:00 horas, Finais de semana e Feriados;
- Orientar o hospital por telefone e por *email* sobre o local de retirada do medicamento e sobre o uso conforme NOTA INFORMATIVA Nº 5/2020-DAF/SCTIE/MS;
- Caso a **retirada** do medicamento seja na **UPA**, entrar em contato telefônico E encaminhar solicitação do hospital por email à UPA:

| <i>UPA</i>                | <i>Telefone</i>                 | <i>e-mail</i>                      |
|---------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| <b>UPA Campo Comprido</b> | Roberta: 99661-8551             | robassani@sms.curitiba.pr.gov.br   |
| <b>UPA Pinheirinho</b>    | Sabrina: 99206-0042 / 3212-1469 | sabrandrade@sms.curitiba.pr.gov.br |

- Orientar hospital quanto à retirada do medicamento na UPA.
- Caso o medicamento seja fornecido ao hospital diretamente pelo plantão CE/SMS, solicitar a assinatura e identificação no recibo.
- Encaminhar para a CRM-AF as solicitações recebidas dos hospitais e dos SVE durante o plantão.
- Encaminhar para a CRM-AF os recibos assinados caso o medicamento tenha sido fornecido pelo plantão CE/SMS.

**COORDENAÇÃO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA – CRM-AF DA SMS:**

- Solicitar reposição do medicamento ao Centro de Medicamentos do Paraná – CEMEPAR;
- Fazer os registros no sistema informatizado GSUS conforme orientação do CEMEPAR;
- Receber as solicitações encaminhadas pelos SVE/DS e CE/SMS;
- Retornar para o SVE/DS e CE/SMS as orientações para retirada do medicamento e sobre o uso do medicamento conforme NOTA INFORMATIVA Nº 5/2020-DAF/SCTIE/MS;
- Comunicar ao CE/SMS o fornecimento dos medicamentos (nome do paciente, CPF, prescrição, hospital).

**UNIDADES DE PRONTO ATENDIMENTO - UPAs CAMPO COMPRIDO E PINHEIRINHO:**

- Receber o medicamento da CRM-AF, armazená-lo em local seguro e separado do medicamento para tratamento de malária;
- Atender as solicitações para fornecimento do medicamento da CRM-AF e CE/SMS;
- Preencher o recibo, solicitar a assinatura e identificação da pessoa que irá retirar o medicamento;
- Encaminhar o recibo preenchido e assinado para a CRM-AF.



## **INDICAÇÃO CLOROQUINA EM PACIENTES HOSPITALIZADOS** **(TERAPIA ADJUVANTE NO TRATAMENTO DE FORMAS GRAVES DO COVID-19)**

O Ministério da Saúde do Brasil disponibilizou para uso, a critério médico, o medicamento cloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves, em pacientes hospitalizados, sem que outras medidas de suporte sejam preteridas em seu favor. A presente medida considera que não existe outro tratamento específico eficaz disponível até o momento. Importante ressaltar que há dezenas de estudos clínicos nacionais e internacionais em andamento, avaliando a eficácia e segurança de cloroquina/hidroxiclороquina para infecção por COVID-19, bem como outros medicamentos, e, portanto, essa medida poderá ser modificada a qualquer momento, a depender de novas evidências científicas. (NOTA INFORMATIVA Nº 5/2020-DAF/SCTIE/MS).

### **INDICAÇÕES DA CLOROQUINA NA TERAPIA ADJUVANTE NAS FORMAS GRAVES:**

Conforme NOTA INFORMATIVA Nº 5/2020-DAF/SCTIE/MS, de 27/03/2020:

#### **SITUAÇÃO CLÍNICA**

- Pacientes hospitalizados com formas graves da COVID-19: dispnéia, frequência respiratória  $\geq 30/\text{min}$ ,  $\text{SpO}_2 \leq 93\%$ ,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  50% dentro das 24 a 48 hs.
- Casos críticos da COVID-19: falência respiratória, choque séptico e/ou disfunção de múltiplos órgãos.

#### **RECOMENDAÇÃO**

- CLOROQUINA: 3 comp. de 150 mg\* 2x/dia no 1º dia (900 mg de dose de ataque) seguido de 3 comp. 150 mg 1x/dia no 2º, 3º, 4º e 5º dias (450 mg/dia).

**Para pacientes abaixo de 60 Kg, fazer ajuste de dose para 7,5mg/Kg de peso.**

- Difosfato de cloroquina 250 mg comprimido equivale a 150 mg de Cloroquina base OU
- HIDROXICLOROQUINA: 1 comp. 400 mg 2x/dia no 1º dia (800 mg dose de ataque), seguido de 1 comp. 400 mg 1x/dia no 2º, 3º, 4º e 5º dias (400 mg/dia).

#### **OBSERVAÇÕES IMPORTANTES**

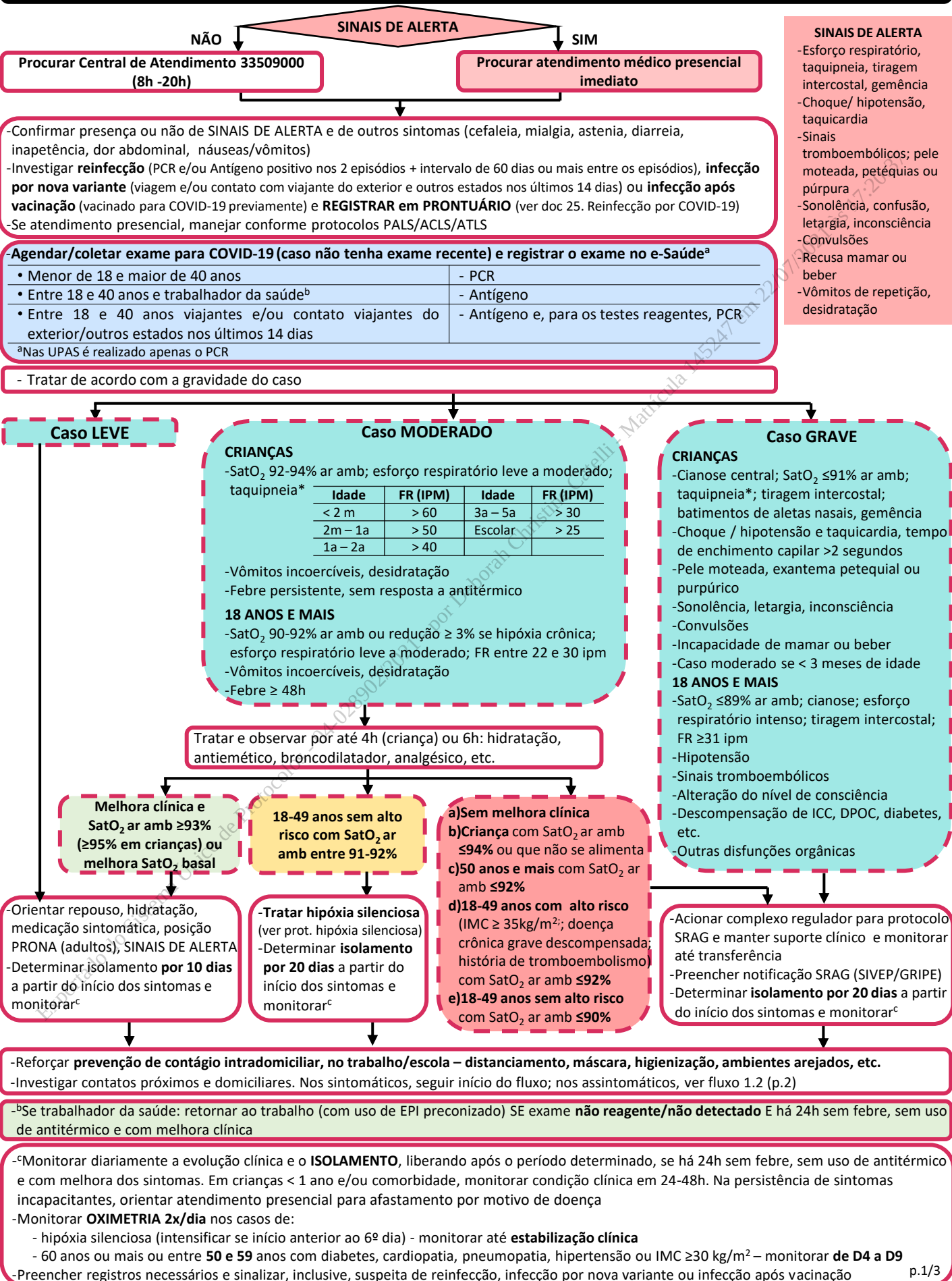
A escolha da antibioticoterapia ficará a critério da equipe médica do hospital, de acordo com as recomendações da comissão de infecção hospitalar local.

- Realizar ECG (eletrocardiograma) 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%.

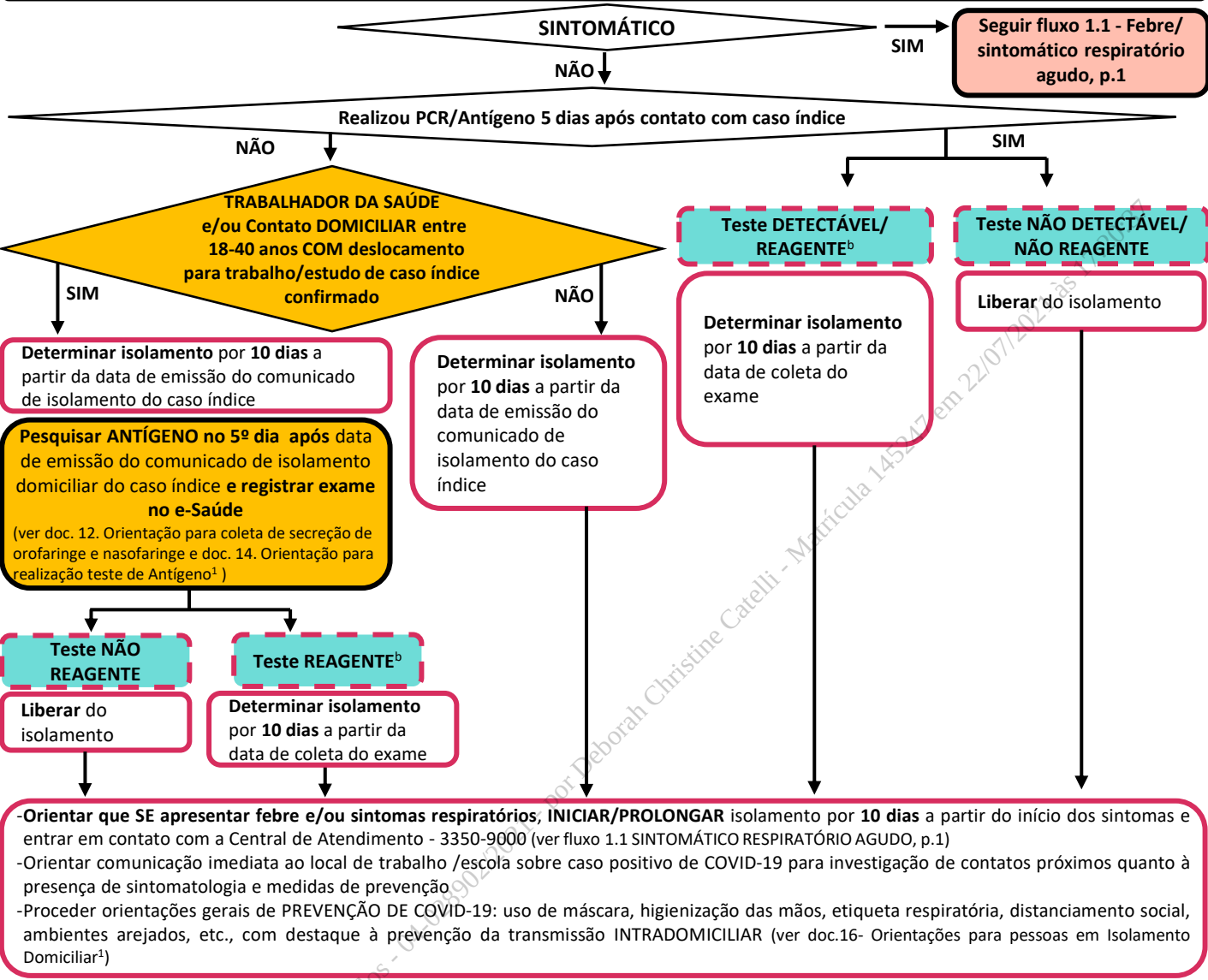


## 1.1 FEBRE/ SINTOMÁTICO RESPIRATÓRIO AGUDO ( $\leq 10$ dias)

Falta de ar, tosse, coriza/congestão nasal, dor de garganta, perda de olfato/paladar



1.2 CONTATO PRÓXIMO/ DOMICILIAR DE CASO SUSPEITO OU CONFIRMADO de COVID-19 NOS ÚLTIMOS 10 DIAS<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Investigar possibilidade de contato com nova variante

<sup>b</sup> Assintomático sem contato com caso de COVID-19 MAS com PCR/Antígeno positivo deve cumprir isolamento de 10 dias a partir da data de coleta do exame

**A UBS/DS DEVE REALIZAR O MONITORAMENTO DIÁRIO TELEFÔNICO DE TODAS AS PESSOAS EM ISOLAMENTO!!!**

- Monitorar evolução da doença/aparecimento de sintomas
- Certificar-se do cumprimento do isolamento

**DESCUMPRIR ISOLAMENTO DETERMINADO POR PROFISSIONAL DE SAÚDE constitui infração administrativa lesiva ao enfrentamento da emergência de saúde pública, que enseja a aplicação de multa de R\$ 550,00 a R\$ 1.550,00 (a ser corrigida com base nos índices estabelecidos na legislação pertinente), sem prejuízo das demais sanções cabíveis, conforme Lei Municipal 15.799/21 com as alterações da Lei Municipal n.º 15.805/21**

Definição de CONTATO PRÓXIMO e DOMICILIAR

**CONTATO PRÓXIMO – PESSOA QUE:**

- Teve contato físico direto (por exemplo, apertando as mãos)
- Teve contato direto desprotegido com secreções infecciosas (por exemplo, gotículas de tosse, contato sem proteção com tecido ou lenços de papel usados e que contenham secreções)
- Teve contato frente a frente por 15 minutos ou mais e a uma distância inferior a 2 metros, sem máscara
- Esteve em um ambiente fechado (por exemplo, sala de aula, sala de reunião, local de trabalho, sala de espera do hospital etc.) por 15 minutos ou mais e a uma distância inferior a 2 metros, sem máscara
- Cuidou diretamente de uma pessoa com COVID-19 sem uso de EPI
- Esteve em uma aeronave, sentado no raio de dois assentos de distância (em qualquer direção) de uma pessoa com COVID-19; acompanhantes ou cuidadores e tripulantes que trabalharam na seção da aeronave em que a pessoa com COVID-19 estava sentada

**CONTATO DOMICILIAR – PESSOA QUE:**

- Reside na mesma casa/ambiente – inclui colegas de dormitório, creche, alojamento, etc.

CID e CIAP (conforme documento 9 - Orientação CID e CIAP)

| CID/CIAP     | Descrição                                                                                                                  | Situação                                                   |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| U07.1        | Diagnóstico de COVID-19 confirmado por exames laboratoriais                                                                | Caso confirmado de COVID-19                                |
| U07.2        | Diagnóstico clínico ou epidemiológico de COVID-19, quando a confirmação laboratorial é inconclusiva ou não está disponível | Caso suspeito ou com confirmação clínica ou epidemiológica |
| U04.9        | Síndrome Respiratória Aguda Grave - SARS                                                                                   | Casos de SRAG                                              |
| Z29.0        | Isolamento para controle de doença                                                                                         | Indicação de isolamento                                    |
| B34.2        | Infecção por coronavírus de localização não especificada                                                                   | Na ausência dos CIDs U07.1 e U07.2 nas bases de registro   |
| R74 (CIAP-2) | Infecção Aguda de Aparelho Respiratório Superior                                                                           | Casos confirmados ou suspeitos                             |

REGISTROS IMPORTANTES

| Situação                                                  | Registro                                                                                                                                  | Link                                                                                                                                                                                                                                                      | Responsável                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Atendimentos na Central de Atendimento (3350-9000)        | E-Saúde                                                                                                                                   | Prontuário eletrônico E-Saúde                                                                                                                                                                                                                             | Central de Atendimento                                                                       |
| Atendimentos na UBS e UPA                                 | Atendimento de rotina no E-Saúde E preenchimento de informações na tela de atendimento → Condutas → COVID-19                              | Prontuário eletrônico E-Saúde                                                                                                                                                                                                                             | UBS e UPA                                                                                    |
| Isolamento                                                | Comunicado de isolamento domiciliar                                                                                                       | <a href="http://www.saude.curitiba.pr.gov.br/vigilancia/epidemiologica/vigilancia-de-a-a-z/12-vigilancia/1290-coronavirus.html">http://www.saude.curitiba.pr.gov.br/vigilancia/epidemiologica/vigilancia-de-a-a-z/12-vigilancia/1290-coronavirus.html</a> | Agente de vigilância epidemiológica (qualquer profissional da saúde)                         |
| Investigação Epidemiológica                               | Roteiro de Investigação Epidemiológica                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                              |
| Internados com quadro respiratório                        | Notificação SIVEP/SRAG hospitalizado                                                                                                      | sivepgripe.saude.gov.br/siv epgrape                                                                                                                                                                                                                       | Estabelecimento onde paciente está internado OU Conforme combinado com DS do estabelecimento |
|                                                           | E-Saúde → Censo Hospitalar                                                                                                                | Prontuário eletrônico E-Saúde                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                              |
| <b>SE</b> Exames coletados PCR ou ANTÍGENO                | E-Saúde:<br>- PCR (exames de patologia clínica)<br>- ANTÍGENO (outros SADT)<br>(OU diretamente na GAL quando não migrar direto)           | <a href="https://www.gal.sesa.pr.gov.br/gal/">https://www.gal.sesa.pr.gov.br/gal/</a>                                                                                                                                                                     | Estabelecimento que realizou coleta (UBS, UPA, Hospital)                                     |
| Oximetria<br>Atendimentos na UBS (inclui domicílio) e UPA | Atendimento de rotina no E-Saúde E preenchimento de informações na tela de atendimento → Condutas → COVID-19→ Saturação de O <sub>2</sub> | Prontuário eletrônico E-Saúde                                                                                                                                                                                                                             | UBS e UPA                                                                                    |
| Surto                                                     | Notifica COVID-19 SESA                                                                                                                    | <a href="https://covid19.appsesa.pr.gov.br/login_de_acesso/">https://covid19.appsesa.pr.gov.br/login_de_acesso/</a>                                                                                                                                       | DS                                                                                           |
| Óbito                                                     | Notifica COVID-19 SESA                                                                                                                    | <a href="https://covid19.appsesa.pr.gov.br/login_de_acesso/">https://covid19.appsesa.pr.gov.br/login_de_acesso/</a>                                                                                                                                       | DS                                                                                           |



Período: 01/03/2020 à 16/06/2021

| Dt. Empenho | Descrição do Item                             | Unid. | Qtde.     | VI. Total  |
|-------------|-----------------------------------------------|-------|-----------|------------|
| 17/11/2020  | VITAMINA, b1, 300mg, comprimido, embalado em  | CP    | 120.000,0 | 27.480,00  |
| 27/08/2020  | CLORETO DE SUXAMETÔNIO, 100mg, injetável,     | FA    | 500,00    | 9.525,00   |
| 27/08/2020  | NOREPINEFRINA, hemitartrato 2mg/ml, solução   | AM    | 3.000,00  | 28.440,00  |
| 09/12/2020  | HALOPERIDOL, 1mg, comprimido, embalado em     | CP    | 120.000,0 | 16.200,00  |
| 09/12/2020  | HALOPERIDOL - (COTA ME/EPP/MEI), 1mg,         | CP    | 40.000,00 | 5.400,00   |
| 09/12/2020  | HALOPERIDOL - (COTA ME/EPP/MEI), 5mg,         | CP    | 75.000,00 | 14.175,00  |
| 09/12/2020  | CARBAMAZEPINA - (COTA ME/EPP/MEI),            | CP    | 450.000,0 | 38.250,00  |
| 09/12/2020  | CARBAMAZEPINA, 200mg, comprimido,             | CP    | 1.350.000 | 114.750,00 |
| 09/12/2020  | CARBAMAZEPINA, 20mg/ml, suspensão oral,       | FR    | 1.500,00  | 13.725,00  |
| 09/12/2020  | CARBAMAZEPINA - (COTA ME/EPP/MEI),            | FR    | 500,00    | 5.890,00   |
| 16/12/2020  | PARACETAMOL, 500mg, comprimido, embalado      | CP    | 2.000.000 | 140.000,00 |
| 22/10/2020  | MIDAZOLAM, 15mg, injetável, (5 mg/ml), ampola | AM    | 4.000,00  | 13.960,00  |
| 22/10/2020  | MORFINA, SULFATO, 10 mg, injetável, ampola    | AM    | 1.500,00  | 3.525,00   |
| 09/04/2020  | FUROSEMIDA, 10mg/ml, injetável, ampola com    | AM    | 7.000,00  | 3.850,00   |
| 09/04/2020  | AZITROMICINA, 600mg, (40mg/ml), pó para       | FR    | 20.000,00 | 220.000,00 |
| 23/10/2020  | DIAZEPAM, 5mg, comprimido, embalado em        | CP    | 300.000,0 | 18.000,00  |
| 23/10/2020  | CLORPROMAZINA, cloridrato, 40mg/ml, gotas,    | FR    | 600,00    | 3.402,60   |
| 23/10/2020  | CARBAMAZEPINA - (COTA ME/EPP/MEI),            | CP    | 200.000,0 | 17.000,00  |
| 23/10/2020  | CARBAMAZEPINA, 200mg, comprimido,             | CP    | 600.000,0 | 51.000,00  |
| 23/10/2020  | CARBAMAZEPINA, 20mg/ml, suspensão oral,       | FR    | 900,00    | 8.235,00   |
| 23/10/2020  | CARBAMAZEPINA - (COTA ME/EPP/MEI),            | FR    | 300,00    | 3.534,00   |
| 23/10/2020  | HALOPERIDOL, decanoato, 50mg/ml, injetável,   | AM    | 2.200,00  | 8.228,00   |
| 23/10/2020  | DIAZEPAM, 10mg, injetável, (5,0mg/ml), ampola | AM    | 500,00    | 359,95     |
| 23/10/2020  | CLORIDRATO DE BIPERIDENO, 2mg,                | CP    | 10.000,00 | 1.900,00   |
| 23/10/2020  | FLUOXETINA - (COTA ME/EPP/MEI), 20mg,         | UN    | 300.000,0 | 21.000,00  |
| 23/10/2020  | FLUOXETINA, 20mg, cápsula ou comprimido,      | UN    | 900.000,0 | 63.000,00  |
| 23/10/2020  | FENOBARBITAL, 100mg, comprimido, embalado     | CP    | 60.000,00 | 6.000,00   |
| 23/10/2020  | ÁCIDO VALPRÓICO, 250mg, cápsula,              | CS    | 150.000,0 | 19.500,00  |
| 23/10/2020  | ÁCIDO VALPRÓICO - (COTA ME/EPP/MEI),          | CS    | 50.000,00 | 6.500,00   |
| 23/10/2020  | HALOPERIDOL, 1mg, comprimido, embalado em     | CP    | 45.000,00 | 6.075,00   |
| 23/10/2020  | HALOPERIDOL - (COTA ME/EPP/MEI), 1mg,         | CP    | 15.000,00 | 2.025,00   |
| 09/12/2020  | CLORIDRATO DE BIPERIDENO, 2mg,                | CP    | 20.000,00 | 3.800,00   |
| 23/12/2020  | TERBUTALINA, SULFATO, 0,5mg, injetável,       | AM    | 2.000,00  | 4.500,00   |
| 23/12/2020  | CARBONATO DE LÍTIO, 300mg, comprimido,        | CP    | 500.000,0 | 175.000,00 |
| 09/12/2020  | FLUOXETINA - (COTA ME/EPP/MEI), 20mg,         | UN    | 600.000,0 | 42.000,00  |
| 09/12/2020  | FLUOXETINA, 20mg, cápsula ou comprimido,      | UN    | 1.800.000 | 126.000,00 |
| 09/12/2020  | FENITOÍNA, 100mg, comprimido, embalado em     | CP    | 150.000,0 | 21.000,00  |
| 09/12/2020  | FENITOÍNA - (COTA ME/EPP/MEI), 100mg,         | CP    | 50.000,00 | 7.000,00   |
| 09/12/2020  | HALOPERIDOL, 5mg, comprimido, embalado em     | CP    | 225.000,0 | 40.500,00  |
| 09/12/2020  | FENOBARBITAL, 100mg, comprimido, embalado     | CP    | 300.000,0 | 30.000,00  |
| 09/12/2020  | ÁCIDO VALPRÓICO, 250mg, cápsula,              | CS    | 750.000,0 | 97.500,00  |
| 09/12/2020  | ÁCIDO VALPRÓICO - (COTA ME/EPP/MEI),          | CS    | 250.000,0 | 32.500,00  |
| 26/03/2020  | HIDROCORTISONA, succinato, 500mg, injetável,  | FA    | 4.500,00  | 20.700,00  |
| 26/03/2020  | HIDROCORTISONA - (COTA ME/EPP/MEI),           | FA    | 1.500,00  | 6.960,00   |
| 26/03/2020  | METILPREDNISOLONA - (COTA ME/EPP/MEI),        | FA    | 100,00    | 1.770,00   |
| 26/03/2020  | METILPREDNISOLONA, 500 mg, solução            | FA    | 300,00    | 5.310,00   |
| 26/03/2020  | SOLUÇÃO FISIOLÓGICA, 0,9%, 500 ml, sistema    | UN    | 15.000,00 | 31.650,00  |
| 26/03/2020  | SOLUÇÃO FISIOLÓGICA - (COTA ME/EPP/MEI),      | UN    | 5.000,00  | 10.550,00  |

|            |                                               |    |           |            |
|------------|-----------------------------------------------|----|-----------|------------|
| 26/03/2020 | MIDAZOLAM, 5mg/ml, solução injetável, ampola  | AM | 1.200,00  | 4.668,00   |
| 26/03/2020 | SOLUÇÃO GLICOSADA, 5%, 250ml, sistema         | UN | 5.000,00  | 10.450,00  |
| 26/03/2020 | FLUMAZENIL, 0,5mg/5ml, injetável, (0,1mg/ml), | AM | 50,00     | 687,00     |
| 26/03/2020 | TERBUTALINA, SULFATO, 0,5mg, injetável,       | AM | 800,00    | 1.120,00   |
| 26/03/2020 | CLORETO DE SÓDIO, 0,9%, injetável, ampola     | AM | 20.000,00 | 3.600,00   |
| 26/03/2020 | AZITROMICINA, 500mg, comprimido, embalado     | CP | 7.000,00  | 4.816,00   |
| 09/12/2020 | CLORPROMAZINA - (COTA ME/EPP/MEI),            | CP | 150.000,0 | 31.500,00  |
| 09/12/2020 | CLORPROMAZINA - (COTA ME/EPP/MEI),            | CP | 150.000,0 | 30.000,00  |
| 09/12/2020 | CLORPROMAZINA, cloridrato, 25mg, comprimido,  | CP | 450.000,0 | 94.500,00  |
| 09/12/2020 | CLORPROMAZINA, cloridrato, 100mg,             | CP | 450.000,0 | 90.000,00  |
| 09/12/2020 | VITAMINA - (COTA ME/EPP/MEI), b1, 300mg,      | CP | 40.000,00 | 9.160,00   |
| 09/12/2020 | VITAMINA, b1, 300mg, comprimido, embalado em  | CP | 120.000,0 | 27.480,00  |
| 27/03/2020 | AZITROMICINA, 500mg, comprimido, embalado     | CP | 50.000,00 | 37.000,00  |
| 04/11/2020 | CLORPROMAZINA - (COTA ME/EPP/MEI),            | CP | 40.000,00 | 8.400,00   |
| 04/11/2020 | CLORPROMAZINA - (COTA ME/EPP/MEI),            | CP | 35.000,00 | 7.000,00   |
| 04/11/2020 | CLORPROMAZINA, cloridrato, 25mg, comprimido,  | CP | 120.000,0 | 25.200,00  |
| 04/11/2020 | CLORPROMAZINA, cloridrato, 100mg,             | CP | 105.000,0 | 21.000,00  |
| 09/12/2020 | VALPROATO DE SÓDIO, 250mg/5ml, suspensão,     | FR | 1.500,00  | 5.325,00   |
| 09/12/2020 | CARBONATO DE LÍCIO, 300mg, comprimido,        | CP | 750.000,0 | 283.950,00 |
| 09/12/2020 | CARBONATO DE LÍCIO - (COTA ME/EPP/MEI),       | CP | 250.000,0 | 94.650,00  |
| 09/12/2020 | VALPROATO DE SÓDIO - (COTA ME/EPP/MEI),       | FR | 500,00    | 2.100,00   |
| 31/03/2020 | AZITROMICINA, 600mg, (40mg/ml), pó para       | FR | 2.000,00  | 11.250,00  |
| 01/04/2020 | PARACETAMOL - (COTA ME/EPP/MEI), 500mg,       | CP | 600.000,0 | 24.000,00  |
| 01/04/2020 | PARACETAMOL, 500mg, comprimido, embalado      | CP | 1.800.000 | 72.000,00  |
| 01/04/2020 | CEFTRIAXONA IV, 01g, ev, frasco-ampola,       | FA | 10.500,00 | 83.895,00  |
| 01/04/2020 | CEFTRIAXONA IV - (COTA ME/EPP/MEI), 01g,      | FA | 3.500,00  | 27.965,00  |
| 01/04/2020 | LEVOFLOXACINO, 500mg, comprimido,             | CP | 10.000,00 | 6.756,00   |
| 10/11/2020 | CLORPROMAZINA, cloridrato, 40mg/ml, gotas,    | FR | 1.500,00  | 8.506,50   |
| 19/11/2020 | VALPROATO DE SÓDIO, 250mg/5ml, suspensão,     | FR | 4.500,00  | 15.975,00  |
| 19/11/2020 | CARBONATO DE LÍCIO, 300mg, comprimido,        | CP | 800.000,0 | 302.880,00 |
| 19/11/2020 | CARBONATO DE LÍCIO - (COTA ME/EPP/MEI),       | CP | 400.000,0 | 151.440,00 |
| 19/11/2020 | VALPROATO DE SÓDIO - (COTA ME/EPP/MEI),       | FR | 1.500,00  | 6.300,00   |
| 19/11/2020 | AZITROMICINA, 500mg, comprimido, embalado     | CP | 45.000,00 | 67.500,00  |
| 19/11/2020 | AZITROMICINA - (COTA ME/EPP/MEI), 500mg,      | CP | 15.000,00 | 22.500,00  |
| 17/11/2020 | DIAZEPAM, 5mg, comprimido, embalado em        | CP | 300.000,0 | 18.000,00  |
| 23/04/2020 | METRONIDAZOL, 500mg, injetável, 100ml,        | UN | 3.000,00  | 18.000,00  |
| 14/08/2020 | MIDAZOLAM, 15mg, injetável, (5 mg/ml), ampola | AM | 1.200,00  | 4.200,00   |
| 07/07/2020 | AZITROMICINA, 500mg, comprimido, embalado     | CP | 50.000,00 | 57.500,00  |
| 17/11/2020 | CARBAMAZEPINA - (COTA ME/EPP/MEI),            | CP | 700.000,0 | 59.500,00  |
| 17/11/2020 | CARBAMAZEPINA, 200mg, comprimido,             | CP | 2.100.000 | 178.500,00 |
| 17/11/2020 | CARBAMAZEPINA, 20mg/ml, suspensão oral,       | FR | 2.400,00  | 21.960,00  |
| 17/11/2020 | CARBAMAZEPINA - (COTA ME/EPP/MEI),            | FR | 800,00    | 9.424,00   |
| 23/07/2020 | AZITROMICINA, 600mg, (40mg/ml), pó para       | FR | 10.000,00 | 78.000,00  |
| 17/11/2020 | HALOPERIDOL, decanoato, 50mg/ml, injetável,   | AM | 3.000,00  | 11.220,00  |
| 29/07/2020 | DEXAMETASONA, 4mg, comprimido, embalado       | CP | 50.000,00 | 8.365,00   |
| 10/12/2020 | AMITRIPTILINA, cloridrato, 25mg, comprimido,  | CP | 375.000,0 | 53.625,00  |
| 09/04/2020 | ITRACONAZOL, 100mg, cápsula, embalado em      | CS | 1.000,00  | 832,00     |
| 02/12/2020 | AMITRIPTILINA, cloridrato, 25mg, comprimido,  | CP | 1.500.000 | 214.500,00 |
| 09/04/2020 | ÁCIDO FÓLICO, 5mg, comprimido, embalado em    | CP | 80.000,00 | 3.360,00   |
| 17/11/2020 | DIAZEPAM, 10mg, injetável, (5,0mg/ml), ampola | AM | 1.200,00  | 863,88     |

|            |                                                 |    |           |            |
|------------|-------------------------------------------------|----|-----------|------------|
| 17/11/2020 | CLORIDRATO DE BIPERIDENO, 2mg,                  | CP | 100.000,0 | 19.000,00  |
| 30/07/2020 | FENTANILA, citrato 50mcg/ml, solução injetável, | FA | 1.000,00  | 7.990,00   |
| 10/12/2020 | AZITROMICINA, 500mg, comprimido, embalado       | CP | 60.000,00 | 90.000,00  |
| 10/12/2020 | AZITROMICINA - (COTA ME/EPP/MEI), 500mg,        | CP | 20.000,00 | 30.000,00  |
| 30/07/2020 | HEPARINA, 5000ui, injetável, ampola com         | AM | 15.000,00 | 64.950,00  |
| 17/11/2020 | FLUOXETINA - (COTA ME/EPP/MEI), 20mg,           | UN | 1.000.000 | 70.000,00  |
| 17/11/2020 | FLUOXETINA, 20mg, cápsula ou comprimido,        | UN | 3.000.000 | 210.000,00 |
| 17/11/2020 | FENITOÍNA, 100mg, comprimido, embalado em       | CP | 300.000,0 | 42.000,00  |
| 17/11/2020 | FENITOÍNA - (COTA ME/EPP/MEI), 100mg,           | CP | 100.000,0 | 14.000,00  |
| 17/11/2020 | HALOPERIDOL, 5mg, comprimido, embalado em       | CP | 360.000,0 | 64.800,00  |
| 17/11/2020 | FENOBARBITAL, 100mg, comprimido, embalado       | CP | 500.000,0 | 50.000,00  |
| 17/11/2020 | ÁCIDO VALPRÓICO, 250mg, cápsula,                | CS | 1.050.000 | 136.500,00 |
| 17/11/2020 | ÁCIDO VALPRÓICO - (COTA ME/EPP/MEI),            | CS | 350.000,0 | 45.500,00  |
| 04/12/2020 | FLUMAZENIL, 0,5mg/5ml, injetável, (0,1mg/ml),   | AM | 100,00    | 1.374,00   |
| 11/12/2020 | DIAZEPAM, 10mg, injetável, (5,0mg/ml), ampola   | AM | 2.000,00  | 1.439,80   |
| 04/12/2020 | PROMETAZINA, 50mg, injetável, (25mg/ml),        | AM | 2.000,00  | 3.600,00   |
| 17/11/2020 | HALOPERIDOL, 1mg, comprimido, embalado em       | CP | 120.000,0 | 16.200,00  |
| 17/11/2020 | HALOPERIDOL - (COTA ME/EPP/MEI), 1mg,           | CP | 40.000,00 | 5.400,00   |
| 04/12/2020 | HALOPERIDOL, decanoato, 50mg/ml, injetável,     | AM | 1.000,00  | 3.740,00   |
| 17/11/2020 | HALOPERIDOL - (COTA ME/EPP/MEI), 5mg,           | CP | 120.000,0 | 22.680,00  |
| 04/12/2020 | FENITOÍNA, 50mg/ml, injetável, ampola com 5ml.  | AM | 200,00    | 425,94     |
| 14/12/2020 | PROPOFOL, 10 mg/ml, injetável, ampola com 20    | AM | 300,00    | 4.650,00   |
| 07/08/2020 | AZITROMICINA, 500mg, comprimido, embalado       | CP | 49.800,00 | 168.822,00 |
| 10/08/2020 | MIDAZOLAM, 5mg/ml, solução injetável, ampola    | AM | 1.000,00  | 6.900,00   |
| 15/12/2020 | AZITROMICINA, 600mg, (40mg/ml), pó para         | FR | 2.000,00  | 10.780,00  |
| 07/12/2020 | PARACETAMOL, 500mg, comprimido, embalado        | CP | 900.000,0 | 77.400,00  |
| 17/11/2020 | CLORPROMAZINA - (COTA ME/EPP/MEI),              | CP | 150.000,0 | 31.500,00  |
| 17/11/2020 | CLORPROMAZINA - (COTA ME/EPP/MEI),              | CP | 120.000,0 | 24.000,00  |
| 17/11/2020 | CLORPROMAZINA, cloridrato, 25mg, comprimido,    | CP | 450.000,0 | 94.500,00  |
| 17/11/2020 | CLORPROMAZINA, cloridrato, 100mg,               | CP | 360.000,0 | 72.000,00  |
| 09/06/2021 | MIDAZOLAM, 5mg/ml, solução injetável, ampola    | AM | 16.000,00 | 232.000,00 |
| 15/06/2021 | CLORETO DE SUXAMETÔNIO, 100mg, injetável,       | FA | 2.000,00  | 40.660,00  |
| 08/04/2021 | DIAZEPAM, 5mg, comprimido, embalado em          | CP | 150.000,0 | 7.800,00   |
| 08/04/2021 | DIAZEPAM - (COTA ME/EPP/MEI), 5mg,              | CP | 50.000,00 | 2.600,00   |
| 10/05/2021 | FLUOXETINA - (COTA ME/EPP/MEI), 20mg,           | UN | 200.000,0 | 14.000,00  |
| 10/05/2021 | FLUOXETINA, 20mg, cápsula ou comprimido,        | UN | 600.000,0 | 42.000,00  |
| 10/05/2021 | ÁCIDO VALPRÓICO, 250mg, cápsula,                | CS | 300.000,0 | 39.000,00  |
| 10/05/2021 | ÁCIDO VALPRÓICO - (COTA ME/EPP/MEI),            | CS | 100.000,0 | 13.000,00  |
| 10/05/2021 | VALPROATO DE SÓDIO, 250mg/5ml, suspensão,       | FR | 3.000,00  | 10.650,00  |
| 10/05/2021 | VALPROATO DE SÓDIO - (COTA ME/EPP/MEI),         | FR | 1.000,00  | 4.200,00   |
| 10/05/2021 | DIAZEPAM, 5mg, comprimido, embalado em          | CP | 150.000,0 | 7.800,00   |
| 10/05/2021 | DIAZEPAM - (COTA ME/EPP/MEI), 5mg,              | CP | 50.000,00 | 2.600,00   |
| 10/05/2021 | CLORPROMAZINA, cloridrato, 40mg/ml, gotas,      | FR | 400,00    | 2.341,60   |
| 10/05/2021 | FENOBARBITAL, 40mg/ml, solução oral,            | FR | 400,00    | 1.391,60   |
| 10/05/2021 | HALOPERIDOL, 2mg/ml, gotas,                     | FR | 600,00    | 1.998,00   |
| 10/05/2021 | AMITRIPTILINA - (COTA ME/EPP/MEI), cloridrato,  | CP | 250.000,0 | 30.000,00  |
| 10/05/2021 | AMITRIPTILINA, cloridrato, 25mg, comprimido,    | CP | 750.000,0 | 90.000,00  |
| 10/05/2021 | CARBAMAZEPINA, 20mg/ml, suspensão oral,         | FR | 1.500,00  | 14.310,00  |
| 10/05/2021 | CARBAMAZEPINA - (COTA ME/EPP/MEI),              | FR | 500,00    | 4.915,00   |
| 12/05/2021 | PROPOFOL, 10 mg/ml, injetável, ampola com 20    | AM | 5.000,00  | 128.100,00 |

|            |                                                 |    |           |            |
|------------|-------------------------------------------------|----|-----------|------------|
| 12/05/2021 | HEPARINA, 5000ui/ml, injetável, frasco-ampola   | FA | 5.000,00  | 119.576,00 |
| 11/06/2021 | FLUOXETINA - (COTA ME/EPP/MEI), 20mg,           | UN | 150.000,0 | 10.500,00  |
| 11/06/2021 | FLUOXETINA, 20mg, cápsula ou comprimido,        | UN | 450.000,0 | 31.500,00  |
| 11/06/2021 | ÁCIDO VALPRÓICO, 250mg, cápsula,                | CS | 450.000,0 | 58.500,00  |
| 11/06/2021 | ÁCIDO VALPRÓICO - (COTA ME/EPP/MEI),            | CS | 150.000,0 | 19.500,00  |
| 17/03/2021 | ENOXAPARINA, 40mg, injetável, seringa pré-      | UN | 6.000,00  | 146.100,00 |
| 11/06/2021 | VALPROATO DE SÓDIO, 250mg/5ml, suspensão,       | FR | 1.500,00  | 5.325,00   |
| 11/06/2021 | CARBONATO DE LÍTIO, 300mg, comprimido,          | CP | 450.000,0 | 170.370,00 |
| 11/06/2021 | CARBONATO DE LÍTIO - (COTA ME/EPP/MEI),         | CP | 150.000,0 | 56.790,00  |
| 11/06/2021 | VALPROATO DE SÓDIO - (COTA ME/EPP/MEI),         | FR | 500,00    | 2.100,00   |
| 11/06/2021 | CLORPROMAZINA, cloridrato, 40mg/ml, gotas,      | FR | 300,00    | 1.756,20   |
| 11/06/2021 | FENOBARBITAL, 40mg/ml, solução oral,            | FR | 1.000,00  | 3.479,00   |
| 11/06/2021 | AMITRIPTILINA - (COTA ME/EPP/MEI), cloridrato,  | CP | 150.000,0 | 18.000,00  |
| 11/06/2021 | AMITRIPTILINA, cloridrato, 25mg, comprimido,    | CP | 450.000,0 | 54.000,00  |
| 11/06/2021 | CARBAMAZEPINA, 20mg/ml, suspensão oral,         | FR | 1.200,00  | 11.448,00  |
| 11/06/2021 | CARBAMAZEPINA - (COTA ME/EPP/MEI),              | FR | 400,00    | 3.932,00   |
| 10/03/2021 | ÁCIDO VALPRÓICO, 250mg, cápsula,                | CS | 300.000,0 | 39.000,00  |
| 10/03/2021 | ÁCIDO VALPRÓICO - (COTA ME/EPP/MEI),            | CS | 100.000,0 | 13.000,00  |
| 04/02/2021 | FENTANILA, citrato, 50mcg/ml, injetável, ampola | AM | 3.000,00  | 5.400,00   |
| 04/02/2021 | FENTANILA - (COTA ME/EPP/MEI), citrato,         | AM | 1.000,00  | 1.800,00   |
| 04/02/2021 | AMITRIPTILINA - (COTA ME/EPP/MEI), cloridrato,  | CP | 500.000,0 | 60.000,00  |
| 04/02/2021 | AMITRIPTILINA, cloridrato, 25mg, comprimido,    | CP | 1.500.000 | 180.000,00 |
| 20/04/2021 | CARBAMAZEPINA, 20mg/ml, suspensão oral,         | FR | 600,00    | 5.724,00   |
| 20/04/2021 | CARBAMAZEPINA - (COTA ME/EPP/MEI),              | FR | 200,00    | 1.966,00   |
| 04/02/2021 | FENOBARBITAL, 40mg/ml, solução oral,            | FR | 1.000,00  | 3.479,00   |
| 04/02/2021 | HALOPERIDOL, 2mg/ml, gotas,                     | FR | 100,00    | 333,00     |
| 10/03/2021 | DIAZEPAM, 5mg, comprimido, embalado em          | CP | 450.000,0 | 23.400,00  |
| 10/03/2021 | DIAZEPAM - (COTA ME/EPP/MEI), 5mg,              | CP | 150.000,0 | 7.800,00   |
| 10/03/2021 | FENOBARBITAL, 40mg/ml, solução oral,            | FR | 600,00    | 2.087,40   |
| 04/02/2021 | DIAZEPAM, 5mg, comprimido, embalado em          | CP | 300.000,0 | 15.600,00  |
| 04/02/2021 | DIAZEPAM - (COTA ME/EPP/MEI), 5mg,              | CP | 100.000,0 | 5.200,00   |
| 10/03/2021 | HALOPERIDOL, 2mg/ml, gotas,                     | FR | 200,00    | 666,00     |
| 17/05/2021 | CLORIDRATO DE DÉXTROCETAMINA, 50mg/ml,          | AM | 1.500,00  | 22.050,00  |
| 30/04/2021 | HEPARINA, 5000ui, injetável, ampola com         | AM | 20.000,00 | 170.000,00 |
| 20/05/2021 | PROMETAZINA, 50mg, injetável, (25mg/ml),        | AM | 5.000,00  | 10.420,00  |
| 10/03/2021 | VALPROATO DE SÓDIO, 250mg/5ml, suspensão,       | FR | 1.500,00  | 5.325,00   |
| 04/02/2021 | AZITROMICINA, 500mg, comprimido, embalado       | CP | 45.000,00 | 67.500,00  |
| 10/03/2021 | VALPROATO DE SÓDIO - (COTA ME/EPP/MEI),         | FR | 500,00    | 2.100,00   |
| 08/04/2021 | FLUOXETINA - (COTA ME/EPP/MEI), 20mg,           | UN | 100.000,0 | 7.000,00   |
| 08/04/2021 | FLUOXETINA, 20mg, cápsula ou comprimido,        | UN | 300.000,0 | 21.000,00  |
| 04/02/2021 | AZITROMICINA - (COTA ME/EPP/MEI), 500mg,        | CP | 15.000,00 | 22.500,00  |
| 10/03/2021 | AMITRIPTILINA - (COTA ME/EPP/MEI), cloridrato,  | CP | 500.000,0 | 60.000,00  |
| 10/03/2021 | AMITRIPTILINA, cloridrato, 25mg, comprimido,    | CP | 1.500.000 | 180.000,00 |
| 21/05/2021 | ROCURÔNIO, brometo, 10 mg/ml, injetável, ,      | FA | 4.000,00  | 122.200,00 |
| 24/05/2021 | HEPARINA, 5000ui/ml, injetável, frasco-ampola   | FA | 900,00    | 21.510,00  |
| 24/05/2021 | MIDAZOLAM, 15mg, injetável, (5 mg/ml), ampola   | AM | 2.250,00  | 16.875,00  |
| 24/05/2021 | MIDAZOLAM – (COTA ME/EPP/MEI), 15mg,            | AM | 750,00    | 5.625,00   |
| 24/05/2021 | HEPARINA – (COTA ME/EPP/MEI), 5000ui/ml,        | FA | 300,00    | 7.167,00   |
| 25/05/2021 | PROPOFOL, 10 mg/ml, injetável, ampola com 20    | AM | 1.000,00  | 25.500,00  |
| 25/05/2021 | ROCURÔNIO, brometo, 10 mg/ml, injetável, ,      | FA | 5.000,00  | 160.000,00 |

|            |                                                 |    |           |            |
|------------|-------------------------------------------------|----|-----------|------------|
| 26/05/2021 | MIDAZOLAM, 5mg/ml, solução injetável, ampola    | AM | 10.000,00 | 145.000,00 |
| 28/05/2021 | HEPARINA, 5000ui, injetável, ampola com         | AM | 20.000,00 | 170.000,00 |
| 28/05/2021 | FENTANILA, citrato 50mcg/ml, solução injetável, | FA | 5.000,00  | 47.500,00  |
| 28/05/2021 | FENTANILA, citrato 50mcg/ml, solução injetável, | AM | 1.000,00  | 6.290,00   |
| 08/04/2021 | CLOPRIMAZINA, cloridrato, 40mg/ml, gotas,       | FR | 300,00    | 1.756,20   |
| 08/04/2021 | HALOPERIDOL, 2mg/ml, gotas,                     | FR | 100,00    | 333,00     |
| 02/06/2021 | FENTANILA, citrato 50mcg/ml, solução injetável, | AM | 9.000,00  | 56.610,00  |
| 08/04/2021 | AMITRIPTILINA - (COTA ME/EPP/MEI), cloridrato,  | CP | 75.000,00 | 9.000,00   |
| 08/04/2021 | AMITRIPTILINA, cloridrato, 25mg, comprimido,    | CP | 225.000,0 | 27.000,00  |

Exportado do Sistema Único de Protocolos - 04-028902/2021 - por Deborah Christine Catelli - Matrícula 145247 em 22/07/2021 às 17:20:37