

ARTIGO DE REVISÃO

Orientações sobre Diagnóstico, Tratamento e Isolamento de Pacientes com COVID-19

Guidelines on diagnosis, treatment and isolation of patients with COVID-19

Directrices sobre diagnóstico, tratamiento y aislamiento de pacientes con COVID-19

Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias,¹ Marcelo Carneiro,¹ Cláudia Fernanda de Lacerda Vidal,¹ Mirian de Freitas Dal Ben Corradi,¹ Denise Brandão,¹ Clóvis Arns da Cunha,² Alberto Chebabo,² Priscila Rosalba Domingos de Oliveira,² Lessandra Michelin,² Jaime Luis Lopes Rocha,² Luis Fernando Waib,² Cláudia Maio Carrilho,² Suzana Margareth Ajeje Lobo,³ Mirella Cristine de Oliveira,³ Rogean Rodrigues Nunes,⁴ Luis Antonio dos Santos Diego,⁴ Alair Sarmet Santos,⁵ Valdair Mugglia,⁵ Arthur Soares de Souza Jr.,⁵ Dante Escuissato,⁵ César Araújo Neto,⁵ José Miguel Chatkin,⁶ Ricardo Martins,⁶ Rosemeri Maurici,⁶ Sílvia Figueiredo Costa,⁷ Jairo Silva Alves,⁸ Marcelo Mazza do Nascimento,⁹ José A. Moura-Neto.⁹

¹ Associação Brasileira dos Profissionais em Controle de Infecções e Epidemiologia Hospitalar (ABIH)

² Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI)

³ Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB)

⁴ Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA)

⁵ Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR)

⁶ Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT)

⁷ Instituto de Medicina Tropical – IMT USP

⁸ Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (SOBED)

⁹ Sociedade Brasileira de Nefrologia

Recebido em: 13/04/2020

Aceito em: 13/04/2020

Disponível online: 13/04/2020

Autor correspondente:

Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias

carvalhohdias@gmail.com

Este documento foi desenvolvido com o objetivo de apresentar um compilado dos conhecimentos adquiridos até o momento, que possam orientar sobre a abordagem diagnóstica de COVID-19, bem como sobre isolamentos de pacientes e profissionais de saúde, além de comentar o que se tem de evidência sobre tratamento. Foi elaborado a partir da colaboração efetiva das sociedades científicas acima citadas.

RESUMO

Resumo executivo sobre o consenso entre os especialistas colaboradores deste documento:

- Para auxiliar tanto na suspeita diagnóstica de COVID-19, quanto no diagnóstico diferencial é necessário ter o conhecimento sobre etiologias virais de Pneumonias/SRAG (Síndrome Respiratória Aguda Grave), bem como de dados epidemiológicos. Se disponível, o ideal seria realizar para todo caso de SRAG o painel viral incluindo a pesquisa de SARS-CoV-2.
- É possível ter coinfeção SARS-CoV-2 com outros vírus respiratórios. É possível SRAG ser causada por outros vírus que não SARS-CoV-2.
- É consenso entre os especialistas participantes desta nota não utilizar a tomografia computadorizada de tórax exclusivamente para diagnóstico de COVID-19, nem usar

- este exame como parâmetro para retirada do isolamento. É preciso contextualizar de forma adequada os achados tomográficos com o quadro clínico e exames moleculares e/ou sorológicos quando disponíveis.
- Para se definir um diagnóstico de COVID-19 é preciso estar pautado nas informações clínico-epidemiológicas + exames RT-PCR e/ou sorologia quando disponíveis e validadas + tomografia computadorizada, os quais precisam ser cuidadosamente ponderados a fim de se concluir o diagnóstico.
 - A interpretação apropriada de testes diagnósticos necessita do conhecimento do início dos sintomas, bem como das condições pré-analíticas do teste, metodologia utilizada e momento da coleta em relação ao início dos sintomas.
 - Se as condições pré-analíticas forem as ideais, bem como o momento de realização do teste, RT-PCR é considerado o método padrão ouro.
 - O teste RT-PCR apresenta uma sensibilidade em torno de 63%, quando colhido em swab nasal/orofaringe. Portanto, RT-PCR negativo não afasta o diagnóstico de COVID-19. A critério clínico, considerar repeti-lo e/ou realizar teste sorológico, este a partir da 2^a semana de sintomas.
 - Testes sorológicos podem auxiliar, porém tem maior sensibilidade após 7-9 dias de sintomas. Até o momento, não existem testes validados que possam ser utilizados com segurança. É mandatória a divulgação desta informação para a população geral que terá acesso ao teste.
 - As medidas de precaução e isolamento para pacientes suspeitos ou confirmados internados devem permanecer até a alta. Se houver necessidade de liberação do isolamento antes da alta, pode-se usar a estratégia baseada em dois testes de RT-PCR negativos com intervalo de pelo menos 24 horas associados à resolução da febre e dos sintomas respiratórios. Na ausência de teste, pode ser utilizada a estratégia baseada na resolução da febre nas últimas 72 horas sem uso de antitérmico, além da melhora dos sintomas respiratórios considerando o período de isolamento respiratório de 14 dias após o início dos sintomas.
 - Todo paciente com resfriado ou “síndrome gripal” deve permanecer por 14 dias em isolamento respiratório, uma vez que COVID-19 pode ser uma das hipóteses. Seus contactantes também devem permanecer por 14 dias em isolamento respiratório. Se outro vírus for diagnosticado laboratorialmente (exemplo positivo para influenza e negativo para COVID-19), deve-se orientar o isolamento respiratório de acordo com o vírus isolado.
 - Em relação ao tratamento, até o momento, não há disponível um medicamento que tenha demonstrado eficácia e segurança no tratamento de pacientes com infecção por SARS-CoV-2. Estudos estão em andamento e quaisquer medicamentos utilizados com o objetivo de tratamento devem ser administrados sob protocolo clínico mediante aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido.
 - Deve-se ter cautela ao usar cloroquina ou hidroxicloroquina em associação com azitromicina, pois pode aumentar o risco de complicações cardíacas, provavelmente pelo efeito sinérgico de prolongar o intervalo QT.

I - Considerações Sobre o Diagnóstico Etiológico de Pneumonias Virais e SRAG

(Dr. Clóvis Arns da Cunha)

Etiologia de Pneumonias Comunitárias

Os últimos 10 a 15 anos nos ensinaram que os vírus respiratórios não são “apenas” causadores de infecções de

vias aéreas superiores (faringite, rinossinusite, laringite), mas também de infecções das vias aéreas inferiores, incluindo bronquiolite, bronquite, pneumonia e até de SRAG, denominada em inglês como SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*), que correspondem aos casos de pneumonia grave, que levam à insuficiência respiratória, necessitando de ventilação mecânica e apresentam alta letalidade.^{1,2}

Além das epidemias causadas por coronavírus, os vírus da influenza, com destaque para o H1N1 em 2009, são os principais vírus respiratórios causadores de SRAG. Outros vírus respiratórios, como o VSR - vírus sincicial respiratório (RSV em inglês, *Respiratory Syncytial Virus*) e os rinovírus também como causadores de pneumonia viral comunitária.¹

Importante salientar que, mesmo utilizando os mais modernos testes diagnósticos da microbiologia, com foco principal na pesquisa de vírus e bactérias, um estudo mostrou que em 62% de 2.259 pacientes americanos internados com pneumonia comunitária não foi possível definir o diagnóstico etiológico. Em 38% um patógeno foi isolado. Destaca-se que, em 23% do total, um ou mais vírus foram isolados; em 11% dos casos uma bactéria foi isolada; em 3% co-infecção vírus e bactéria; e em 1% fungo ou micobactéria. Entre os patógenos mais frequentemente isolados, destacaram-se: rinovírus em 11% do total de pacientes, vírus da influenza 6% e *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) 5%².

Este estudo é muito importante na atual pandemia do novo coronavírus (SARS-CoV-2) pois temos a expectativa que em muitos casos de pneumonia e SRAG, não será possível definir o diagnóstico etiológico.

Vários coronavírus, descobertos inicialmente em aves domésticas na década de 30, causam doença respiratória, gastrointestinal, hepática e neurológica nos animais. Atualmente, sete coronavírus causam doença nos humanos.³ Quatro desses causam mais frequentemente os sintomas de resfriado comum. Os coronavírus 229E e OC43 causam resfriado comum; dois novos sorotipos, NL63 e HUK1, também foram associados ao resfriado comum. Raramente, existe infecção grave do trato respiratório inferior. Porém, três dos sete coronavírus estão relacionados a infecções respiratórias muito mais graves nos humanos, por vezes fatais, e causaram/estão causando grandes surtos de pneumonia graves no século XXI, a saber⁴:

SARS-CoV-2 é o novo coronavírus identificado como agente etiológico da doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) que começou em Wuhan, na China, no final de 2019 e se espalhou por todo o mundo. Até 5/04/2020 foram confirmados 1.237.420 casos no mundo, com 67.260 óbitos (5,43% de letalidade), sendo 10.361 casos no Brasil com 447 óbitos (4,31% de letalidade). Lembrando que a letalidade é menor do que as apresentadas anteriormente nos países que testam pacientes menos graves (pacientes com resfriado e “síndrome gripal”, sem pneumonia).^{4,5}

Mers-CoV (do inglês “*Middle East Respiratory Syndrome*”), foi identificado inicialmente em abril de 2012 na Arábia Saudita e, posteriormente, em outros países do Oriente Médio – Catar, Emirados Árabes Unidos e Jordânia. Outros casos identificados fora da Península Arábica, incluindo alguns casos na Europa e na África, tinham histórico de viagem ou contato recente com viajantes procedentes de países do Oriente Médio. Até 22 de maio de 2014, quando o número de casos diminuiu sensivelmente, tinham sido confirmados laboratorialmente 681 casos pela OMS (Organização Mundial de Saúde) com 204 óbitos (letalidade de aproximadamente 30%). Nenhum caso foi notificado no Brasil.⁴

SARS-CoV foi identificado pela primeira vez na China no fim de 2002 como a causa de um surto da síndrome respiratória aguda grave (SRAG ou SARS). Entre 2002 e 2003, 8000 casos foram notificados (a maioria na China) e cerca de 800

mortes (letalidade de 10%). Nenhum caso foi notificado no Brasil.⁴

II - Considerações Sobre o Diagnóstico Clínico

(Dra. Cláudia Fernanda de Lacerda Vidal, Dra. Cláudia Maio Carrilho, Dr. Ricardo Martins, Dr. Rogean Rodrigues Nunes, Dr. Luis Antonio dos Santos Diego, Dr. Clóvis Arns da Cunha)

Resumo executivo sobre diagnóstico clínico:

- O período de incubação é de até 14 dias, com média de 4-5 dias.
- Sinais e sintomas incluem febre (83%-99%), tosse (59-82%), astenia (44-70%), anorexia (40%), mialgia (11-35%), dispneia (31-40%), secreção respiratória (27%), perda de paladar e/ou olfato (mais de 80%). A dispneia deve ser um sinal de alerta, devendo-se checar a oximetria digital e, se alterada, colher gasometria arterial.
- A média de idade dos casos de pneumonia situa-se entre 47-59 anos.
- A apresentação clínica pode variar de doença leve a moderada, que inclui “síndrome gripal” e leve, sem necessidade de oxigenoterapia ou internamento hospitalar; representam aproximadamente 80% dos casos sintomáticos; doença grave em torno de 15 % dos casos, que incluem os pacientes com pneumonia e hipoxemia, e necessitam hospitalização; doença crítica com falência respiratória (necessidade de ventilação mecânica - VM), choque séptico e disfunção múltipla de órgãos em 5%.

• Classificação Clínica da COVID-19

- **Assintomáticos:** somente testes sorológicos, principalmente o IgG, realizados em grande parte da população permitirão dizer qual o percentual da população que foi infectada, sem ficar doente. Estes testes estão em processo de validação no Brasil neste momento.
- **Doença leve a moderada:** caracterizada por quadro clínico de resfriado, síndrome gripal ou pneumonia leve, sem necessidade de oxigenoterapia ou internamento hospitalar. Representam cerca de 80% dos pacientes sintomáticos e letalidade em torno de 0,1%, quando ocorre em jovens sem fatores de risco de complicações. Dependendo da faixa etária (idosos) e comorbidades (cardiopatia, diabetes, neoplasia, pneumopatia) aumenta o risco de evoluírem para doença grave.
- **Doença grave:**

- *Em adultos:* febre e/ou infecção respiratória mais frequência respiratória 23 incursões por minuto, dispneia e/ou Saturação de Oxigênio < 93% em ar ambiente;
- *Em crianças:* tosse ou dificuldade na respiração mais cianose central ou SatO2 <90% ou dispneia grave (gemênia e/ou tiragem intercostal)*. Estes pacientes necessitam de oxigenoterapia hospitalar e, frequentemente levando à descompensação da doença de base e/ou febre persistente, mas sem necessidade de cuidados intensivos. Representam cerca de 15% dos pacientes sintomáticos.

*Atentar aos sinais de alerta em lactentes e crianças: dificuldades na amamentação ou ao beber líquidos, letargia ou redução no nível de consciência, ou convulsões. Atentar também para outros sinais de pneumonia como por exemplo a taquipneia (<2 meses: ≥60ipm; 2-11 meses: ≥50ipm; 1-5 anos: ≥40ipm).

- **Doença crítica:** são os pacientes com insuficiência respiratória grave por hipoxemia que necessitam de ventilação mecânica (SRAG, síndrome respiratória aguda grave) e/

ou pacientes em choque séptico. Representam cerca de 5% dos casos sintomáticos e letalidade, dependendo da idade e comorbidades pode chegar a 50%.

- Em adultos:

- SARA leve: $200\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mmHg}$
- SARA moderada: $100\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg}$
- SARA grave: $\text{PaO}_2 \leq 100\text{mmHg}$
- Quando PaO_2 não estiver disponível, $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 315$ sugere SARA

- Em crianças:

- VNI ou CPAP: $\text{PaO}_2 \leq 300\text{mmHg}$ ou $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 264$
- SARA leve: $\text{OI}^* \geq 4$ e < 8 ou $\text{OSI}^* \geq 5$ e $< 7,5$
- SARA moderada: $\text{OI} \geq 8$ e < 16 ou $\text{OSI} \geq 7,5$ e $< 12,3$
- SARA grave: $\text{OI} \geq 16$ ou $\text{OSI} \geq 12,3$

*OI: Índice de Oxigenação e OSI: Índice de Oxigenação utilizando SatO2. Usar OI sempre que PaO_2 estiver disponível. Se utilizar OSI, ajustar FiO_2 para $\text{SatO}_2 \leq 97\%$ para calcular $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$.

• Complicações de quadros graves da COVID-19

- **Sepse:** sinais de disfunção orgânica como alteração do estado mental, insuficiência respiratória e hipóxia, insuficiência renal, hipotensão arterial, evidência laboratorial de coagulopatia, trombocitopenia, acidose, hiperlactatemia, hiperbilirrubinemia.
- **Choque Séptico:** hipotensão persistente independente da ressuscitação volêmica, necessitando de vasopressores para manutenção da pressão arterial média (PAM) $\geq 65\text{ mmHg}$ e lactato sérico $> 2\text{ mmol/L}$
- Fatores de risco para doença grave: idosos, doença cardiovascular, diabetes mellitus, HAS, doença pulmonar crônica, doença renal crônica, neoplasias.
- A taxa de hospitalização situa-se em 19%.
- Dentre os achados laboratoriais, linfocitopenia está presente em 83,2% dos pacientes, trombocitopenia em 36,2% e leucopenia em 33,7%.
- Em crianças, infecção sintomática parece incomum, e geralmente cursam com quadros clínicos leves.
- 30-50% das transmissões SARS-CoV-2 ocorrem a partir de pré-sintomáticos ou oligossintomáticos; magnitude da transmissão por assintomáticos é incerta.
- Pneumonia representa a manifestação mais séria da infecção, com surgimento de dispneia entre o 5º e 10º dia de doença.
- Idosos e pessoas com presença de comorbidades podem cursar com febre e sintomas respiratórios mais tarde, devendo ser monitorados.
- Pior evolução clínica relacionada com progressão da linfopenia, elevação de transaminases, proteína C-reativa, ferritina, D-dímero $> 1\text{ mcg/mL}$, elevação de troponina, creatinofosfoquinase (CPK), alteração função renal.
- A taxa de letalidade sobre pacientes sintomáticos situa-se em torno de 2,3%, e entre doentes graves chega a 49%.
- A letalidade pode variar de acordo com o número de casos que estão sendo testados. Em países em que pacientes com casos leves-moderados são testados, a letalidade é menor (menos que 2%). Por outro lado, em países em que somente casos graves e críticos são testados, a letalidade sobe para 10-12%.
- O intervalo durante o qual o indivíduo com COVID-19 permanece infectado é incerto, mas níveis de RNA parecem ser mais elevados logo após o início dos sintomas, com maior probabilidade de transmissão no período inicial da doença.
- A carga viral decresce ao longo do tempo e se torna negativa entre o 9º e 14º dia de doença, exceto para os pacientes críticos.
- A recuperação dos pacientes pode variar de duas semanas, para os casos leves, até três a seis semanas para os quadros graves da doença.

Introdução

No início de dezembro de 2019, os primeiros casos de pneumonia de etiologia desconhecida foram identificados na cidade de Wuhan, província de Hubei na China. O patógeno foi identificado como um novo vírus RNA envelopado, classificado como betacoronavírus e denominado atualmente de coronavírus-2 associado à Síndrome Respiratória Aguda Grave – SARS-CoV-2, com similaridade filogenética ao SARS-CoV. Casos de infecções respiratórias têm sido documentadas em hospitais e na comunidade. A doença causada pelo SARS-CoV-2 foi então denominada como Doença por Coronavírus 19 (COVID-19), e declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma Emergência Internacional de Saúde Pública.⁶

Dada a rápida disseminação observada na China e o aumento do número de casos, coorte para identificação das características clínicas foi organizada com intuito de subsidiar o diagnóstico clínico da infecção.

Período de Incubação

Dados dos primeiros 425 casos confirmados de Pneumonia pelo SARS-CoV-2 mostram média do período de incubação de 5,2 dias, podendo se estender até 12,5 dias. Estudos posteriores demonstraram período de incubação de até 14 dias seguindo a exposição, com a maioria ocorrendo entre 4 e 5 dias.^{7,8}

A partir de estudo de modelagem sobre dados de transmissão, estimou-se que os sintomas se desenvolvem em 2,5% dos indivíduos infectados dentro de 2,2 dias, e em 97,5% dos indivíduos infectados dentro de 11,5 dias. A média do período de incubação foi de 5,1 dias.⁹

Há evidência de transmissão durante o período de incubação, no qual a doença se apresenta de forma leve ou inespecífica.^{6,10}

São descritas 4 possíveis fontes de transmissão, seja por gotícula, contato ou aerossol:⁸

1. Transmissão por pessoas sintomáticas
2. Transmissão pré-sintomas
3. Transmissão por assintomáticos
4. Transmissão através de superfícies contaminadas

Sugere-se que entre 30 a 50% das transmissões ocorram de indivíduos em período pré-sintomático (48% em Singapura, 62% em Tianjin, China e 44% em outros países). Quando a transmissão ocorre antes dos sintomas, torna-se difícil controlar a epidemia apenas com isolamento dos sintomáticos. A transmissão por indivíduos assintomáticos e a mediada por ambiente contaminado permanece incerta.¹¹

A taxa de transmissão, a partir de indivíduo sintomático, varia segundo a localidade e respectivas medidas para controle de infecções, podendo ser de 1% a 5% entre os milhares de contactantes íntimos de casos confirmados na China, ou taxa de ataque de 0,45% nos EUA.^{8,12,13}

Características Epidemiológicas

Dados dos primeiros 425 casos confirmados de Pneumonia pelo SARS-CoV-2 evidenciaram média de idade de 59 anos, variando de 15 a 89 anos e predomínio do sexo masculino (56%).^{5,8,12,14,15}

Análise publicada posteriormente, referente a um total de 1099 pacientes com COVID-19 confirmados laboratorialmente, provenientes de 552 hospitais em 30 Províncias da China apontaram média de idade de 47 anos, variando de 35 a 88 anos, e 0,9% abaixo de 15 anos de idade, com 41,9% dos pacientes do sexo feminino.^{7,8,16}

Entre todos os pacientes, 23,7% tinham, pelo menos, uma doença pré-existente (HAS e DPOC).^{17,9} Cerca de 3,5%

eram profissionais da área da saúde.¹⁸ A infecção em crianças parece ser menos frequente e, quando ocorre, deve cursar com sintomas leves.¹⁹

Características Clínicas

O quadro clínico da infecção varia desde quadros oligo/assintomáticos a pneumonia grave, incluindo Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e Choque.

Não se conhece a frequência das infecções assintomáticas, as quais ainda podem ter alterações clínicas como padrão de infiltrado pulmonar atípico à tomografia computadorizada de tórax (20%) ou padrão de infiltrado em vidro fosco (50%).^{2,9}

Estudo avaliando 131 pacientes com síndrome gripal em um centro de emergência na Califórnia – Estados Unidos - identificou 7 pacientes positivos para SARS-CoV-2, o que representou 5,3%, com média de idade 38 anos, média de duração dos sintomas de 4 dias,⁶ o que incluiu febre, mialgia e tosse; todos os pacientes tiveram doença leve e tiveram testes negativos (PCR-GeneXpert) para influenza e vírus sincicial respiratório.

Para as formas clínicas sintomáticas, dentre 1099 pacientes com COVID-19 confirmados laboratorialmente provenientes de 552 hospitais em 30 Províncias da China, a febre estava presente em 43,8% dos pacientes à admissão, porém se desenvolvendo em 88,7% durante a hospitalização. O segundo sintoma mais comum foi tosse (67,8%); náusea ou vômito (5,0%) e diarreia (3,8%), menos comuns. Outros sintomas menos comuns incluem cefaleia, dor de garganta e rinorréia.⁵

Distúrbios do olfato e paladar, como anosmia e disgeusia, foram relatados em 19% dos casos de COVID-19, mas não há subsídios para se considerar característica peculiar da doença.^{7,9}

Pneumonia representa a manifestação clínica mais séria da infecção, caracterizada por febre, tosse, dispneia e infiltrados pulmonares presentes bilateralmente aos exames de imagens. Os pacientes que cursam com pneumonia desenvolvem dispneia após uma média de 5 dias do início dos sintomas, podendo chegar a 8 dias. Não há sinais ou sintomas específicos que possam distinguir COVID-19 de outras infecções respiratórias virais.²⁰

São descritos os sinais e sintomas mais frequentes, registrados dentre 138 pacientes infectados com pneumonia: febre (99%), astenia (70%), tosse seca (59%), anorexia (40%), mialgia (35%), dispneia (31%) e secreção respiratória (27%). Febre pode não estar presente em todos os casos.⁷

Apresentações atípicas têm sido descritas em indivíduos idosos e com comorbidades, os quais podem ter retardo na apresentação da febre e sintomas respiratórios.⁶

A média de idade de adultos hospitalizados variou de 49 a 56 anos em Wuhan, enquanto na China 87% dos hospitalizados tinham entre 30 e 79 anos.

O exame físico do paciente pode não apresentar alterações. A presença de taquidispnéia (frequência respiratória acima de 20 respirações por minuto), crepitações à ausculta respiratória, taquicardia e cianose são sinais de alarme para pensar na possibilidade de se estar diante de uma condição clínica mais grave, como Pneumonia ou Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG).²⁰

Outros sinais de gravidade são a hipotensão arterial e a medida da saturação de oxigênio abaixo de 95%. Esta reavaliação deve ser feita inicialmente por contato telefônico, se possível, como forma de evitar que o paciente saia do período de isolamento domiciliar. Vale salientar a dissociação observada entre a queixa de dispneia e a oxigenação aferida. Na maioria das vezes, a hipoxia é maior que a percebida pelo paciente, tornando importante a utilização da oximetria como medida objetiva de acompanhamento.²⁰

Crianças

Infecção sintomática parece incomum, e geralmente cursam com quadros clínicos leves, embora forma grave tenha sido relatada. Cerca de 2 a 6,3% dos pacientes infectados tem menos de 20 anos de idade. Dados de crianças hospitalizadas na China demonstraram quadros clínicos leves, caracterizados por febre, tosse e dor de garganta, e ocasionalmente com pneumonia viral leve. 94% das crianças cursaram com formas assintomáticas, leve ou moderada da doença; 5% com a forma grave e <1% com quadro clínico crítico.^{4,19}

Caso Suspeito

A suspeição clínica deve ser levantada para os casos de febre e/ou sintomas do trato respiratório em pessoas que residem ou sejam procedentes de áreas com transmissão comunitária ou contato íntimo com caso suspeito ou confirmado para COVID-19. Ainda para os casos de pacientes com doença respiratória grave, quando nenhum outro agente etiológico foi identificado.

Categorização Clínica

Dentre um total de 1099 pacientes com COVID-19, a categorização clínica à admissão mostrou que 926 (84%) pacientes tinham forma leve da doença, enquanto forma grave se apresentou em 173 (16%) pacientes. Pacientes com formas mais graves eram, pelo menos, 7 anos mais velhos quando comparados com aqueles que desenvolveram formas mais brandas da doença (38,7% x 21%). A taxa de hospitalização situa-se em 19%.⁷

O espectro de gravidade da COVID-19 varia desde quadros clínicos leves (maior parte dos casos) até formas graves com necessidade de cuidados intensivos. Segundo dados do *Chinese Center for Disease Control and Prevention*, que incluiu 44.500 infecções confirmadas, podemos ter doença leve sem ou com leve pneumonia em 81% dos casos; doença grave em 14% dos casos e requer hospitalização e doença crítica com falência respiratória (necessidade de ventilação mecânica - VM), choque e disfunção múltipla de órgãos em 5%.⁹

Fatores de risco para doença grave incluem doença cardiovascular, diabetes mellitus, HAS, doença pulmonar crônica, doença renal crônica, neoplasias. Indivíduos de qualquer faixa etária podem cursar com Síndrome Respiratória Aguda Grave pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2), embora seja mais comum em adultos de meia idade e idosos. A idade é um fator de risco importante para doença grave, complicações e óbito.^{7,17}

Dessa forma, as síndromes clínicas associadas com COVID-19 podem ser assim classificadas.^{2,9,21}

Classificação Clínica da COVID-19

- **Assintomáticos:** somente testes sorológicos, principalmente o IgG, realizados em grande parte da população permitirão dizer qual o percentual da população que foi infectada, sem ficar doente. Estes testes estão em processo de validação no Brasil neste momento.
- **Doença leve a moderada:** caracterizada por quadro clínico de resfriado, síndrome gripal ou pneumonia leve, sem necessidade de oxigenoterapia ou internamento hospitalar. Representam cerca de 80% dos pacientes sintomáticos e letalidade em torno de 0,1%, quando ocorre em jovens sem fatores de risco de complicações. Dependendo da faixa etária (idosos) e comorbidades (cardiopatia, diabetes, neoplasia, pneumopatia) aumenta o risco de evoluírem para doença grave.
- **Doença grave:**
 - *Em adultos:* febre e/ou infecção respiratória mais fre-

quência respiratória 23 incursões por minuto, dispneia e/ou Saturação de Oxigênio < 93% em ar ambiente;

- *Em crianças:* tosse ou dificuldade na respiração mais cianose central ou SatO2 <90% ou dispneia grave (gemênia e/ou tiragem intercostal) *. Estes pacientes necessitam de oxigenoterapia hospitalar e, frequentemente levando à descompensação da doença de base e/ou febre persistente, mas sem necessidade de cuidados intensivos. Representam cerca de 15% dos pacientes sintomáticos.

*Atentar aos sinais de alerta em lactentes e crianças: dificuldades na amamentação ou ao beber líquidos, letargia ou redução no nível de consciência, ou convulsões. Atentar também para outros sinais de pneumonia como por exemplo a taquipneia (<2 meses: ≥60ipm; 2-11 meses: ≥50ipm; 1-5 anos: ≥40ipm).

- **Doença crítica:** são os pacientes com insuficiência respiratória grave por hipoxemia que necessitam de ventilação mecânica (SRAG, síndrome respiratória aguda grave) e/ou pacientes em choque séptico. Representam cerca de 5% dos casos sintomáticos e letalidade, dependendo da idade e comorbidades pode chegar a 50%.

- *Em adultos:*

- SARA leve: 200 mmHg < PaO2/FiO2 ≤300mmHg
- SARA moderada: 100 mmHg < PaO2/FiO2 ≤200mmHg
- SARA grave: PaO2/FiO2 ≤100mmHg
- Quando PaO2 não estiver disponível, SpO2/FiO2≤315 sugere SARA

- *Em crianças:*

- VNI ou CPAP: PaO2/FiO2 ≤300mmHg ou SpO2/FiO2≤264
- SARA leve: OI*≥4 e <8 ou OSI*≥5 e <7,5
- SARA moderada: OI≥8 e <16 ou OSI≥7,5 e <12,3
- SARA grave: OI≥16 ou OSI≥12,3

*OI: Índice de Oxigenação e OSI: Índice de Oxigenação utilizando SatO2. Usar OI sempre que PaO2 estiver disponível. Se utilizar OSI, ajustar FiO2 para SatO2≤97% para calcular SpO2/FiO2.

Complicações de quadros graves da COVID-19

- **Sepse:** sinais de disfunção orgânica como alteração do estado mental, insuficiência respiratória e hipóxia, insuficiência renal, hipotensão arterial, evidência laboratorial de coagulopatia, trombocitopenia, acidose, hiperlactatemia, hiperbilirrubinemia.
- **Choque Séptico:** hipotensão persistente independente da ressuscitação volêmica, necessitando de vasopressores para manutenção da pressão arterial média (PAM) ≥ 65 mmHg e lactato sérico >2 mmol/L.

Além da SRAG, outras complicações têm sido descritas seguindo a infecção por SARS-CoV-2, como arritmias (17%), miocardite aguda, (7%) e choque. (9%). Alguns pacientes podem cursar com resposta inflamatória intensa, similar à síndrome de liberação de citocinas e persistirem com febre, elevação de marcadores inflamatórios e citocinas pró-inflamatórias, cujas alterações têm sido associadas aos quadros graves e fatais da doença^{9,22}.

Alterações laboratoriais

À admissão, linfocitopenia está presente em 83,2% dos pacientes, trombocitopenia em 36,2% e leucopenia em 33,7%, segundo dados da coorte de 1.099 casos de COVID-19.⁸

Níveis elevados de proteína C reativa foram vistos em muitos pacientes, embora elevação de transaminases, CPK e D-dímero menos frequentes. Pacientes mais graves cursaram com anormalidades laboratoriais mais proeminentes (in-

cluindo leucopenia e linfocitopenia), em relação àqueles com doença menos severa.

Alguns padrões de exames laboratoriais têm cursado com pior evolução clínica, como linfopenia, elevação de transaminases, proteína C-reativa, ferritina, D-dímero > 1mcg/mL, elevação de troponina, CPK, alteração função renal, principalmente se redução progressiva de linfócitos e elevação progressiva de D-dímero.

Evolução Clínica

Em relação aos desfechos clínicos, dentre os 1.099 pacientes da coorte na China, 5% foram admitidos em Unidade de Terapia Intensiva; 2,3% necessitaram ventilação mecânica e 1,4% morreram. Ventilação mecânica foi instituída em maior proporção entre pacientes graves, sendo ventilação não-invasiva em 32,4%; ventilação invasiva 14,5%).⁸

A média de duração da hospitalização foi de 12 dias. No diagnóstico à admissão, 91,1% receberam diagnóstico de pneumonia, seguido por Síndrome da Angústia Respiratória Aguda - SARA (3,4%) e choque (1,1%). Doença grave ocorreu em 15,7% dos pacientes após admissão hospitalar.⁸

Nenhuma alteração radiológica foi evidenciada em 2,9% dos pacientes na apresentação inicial dos graves, e 17,9% dos não graves.^{23,24}

A taxa de letalidade sobre sintomáticos situa-se em torno de 2,3%, e entre doentes críticos de 49%. Segundo a OMS, a taxa de letalidade varia de 0,7% a 5,8%, com muitos dos casos fatais ocorrendo em faixa etária avançada ou comorbidades presentes. Para pacientes entre 70-79 anos a letalidade foi de 8%-12%, enquanto para aqueles com 80 anos ou mais a letalidade foi de 15%-20%.^{5,12,25,26}

A média de comorbidades é de 2,7 dentre os pacientes que evoluem para o óbito, e a taxa de mortalidade é menor para pacientes sem comorbidades (0,9%), quando comparado com 10,5% para doença cardiovascular, 7,3% para diabetes mellitus e 6% para doença respiratória, HAS e neoplasia maligna.^{3,7,17}

A proporção de casos graves e letalidade varia globalmente. Na Itália, no qual a média de idade dos doentes é de 64 anos, 12% de todos pacientes com infecção e 16% de todos hospitalizados foram admitidos em UTI, com letalidade estimada de 7,2%. Na Coréia do sul, com média de idade de 40 anos para os acometidos pelo vírus, a taxa de letalidade é de 0,9%. Nos Estados Unidos, 80% dos óbitos ocorreram em pacientes com idade ≥ 65 anos.^{9,20,22}

Na população de pacientes de unidades de longa permanência, no Estado de Washington- EUA, a média de idade foi de 83 anos, e 94% tinham doenças crônicas, cursando com taxas de hospitalização e letalidade de 55% e 34%, respectivamente.¹

Evolução da infecção

O intervalo durante o qual o indivíduo com COVID-19 permanece infectado é incerto, considerando que estudos se basearam na positividade do PCR-RNA, cujo resultado positivo não implica, necessariamente, em presença do vírus infectante.²⁷

Níveis de RNA parecem ser mais elevados logo após o início dos sintomas, quando comparado com períodos mais tardios, o que sugere que a transmissão pode ser mais fácil de ocorrer no período inicial da doença; mas esta hipótese precisa ser comprovada.^{14,28-30}

Estudo de série dos primeiros cinco casos na Europa demonstraram três tipos diferentes de evolução clínico/biológica: a) **quadro clínico leve** com diagnóstico de elevada carga viral em amostras do trato respiratório superior logo no início dos sintomas, sugerindo potencial para alto risco

de transmissibilidade; b) **forma grave** com padrão bifásico representado por quadro clínico leve inicialmente, seguido por piora do quadro respiratório em torno do 10º dia de início dos sintomas, a despeito da redução ou ausência da carga viral em amostras de nasofaringe neste momento, o que sugere que o dano pulmonar, nesta fase, está mais associado com lesões imunopatológicas; c) **quadro clínico crítico**, com rápida evolução para falência múltipla de órgãos, com elevada e persistente eliminação viral em amostras dos tratos respiratórios superior e inferior, combinado com disseminação sistêmica do vírus e detecção de viremia, o que aponta para a capacidade do vírus se evadir da resposta imune do hospedeiro.^{14,22}

A carga viral decresce ao longo do tempo e se torna negativa entre o 9º e 14º dia de doença, na maioria dos pacientes não críticos.²⁸

Após completa resolução dos sintomas, o vírus ainda pode ser detectado no trato respiratório superior por até 30 dias, mas se ainda tem capacidade infectante nesta fase de ausência de sintomas está por ser definido.

A duração da liberação viral (compartilhamento) é variável e pode depender da gravidade da doença. Estudos com 21 pacientes com sintomas leves, 90% tinham repetidos *swabs* de nasofaringe negativos para COVID-19 por 10 dias do início dos sintomas, enquanto os testes persistiram positivos por mais tempo em doentes com quadro clínico mais grave.^{27,29}

Outro estudo com 137 pacientes que sobreviveram com COVID-19, a média de isolamento de RNA viral foi de 20 dias, variando de 8 a 37 dias.^{7,31}

A recuperação dos pacientes pode variar de duas semanas, para os casos leves, até três a seis semanas para os quadros graves da doença.^{14,32}

III- Considerações Sobre Achados Tomográficos

(Dr. Alair Sarmet Santos, Dr. Arthur Soares Souza Jr, César Araújo Neto, Dr. Dante Escuissato, Dr. Valdair Muglia)

Sumário executivo sobre exames tomográficos

- A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax deve ser utilizada como um exame complementar no auxílio ao diagnóstico de COVID-19 e não deve ser usada isoladamente, nem tampouco deve ser realizada para rastreamento da doença.
- A TCAR está indicada principalmente para pacientes hospitalizados, sintomáticos, com quadro moderado ou grave, especialmente para avaliar suspeita de complicações como tromboembolia pulmonar, sobreposição de infecção bacteriana entre outros, além de auxiliar no descarte de outros diagnósticos diferenciais.
- Até o momento, não há estudos que sustentem os achados tomográficos como preditores de evolução clínica.
- A TCAR não deve ser usada como controle de tratamento e não tem valor preditivo negativo suficientemente elevado para retirar pacientes suspeitos de isolamento.
- Os achados da TCAR dependem da fase da doença. Contados a partir do início dos sintomas, os achados serão mais frequentes nas fases, intermediária (3 a 6 dias) e tardia (a partir de 7 dias), sendo este um dos fatores que explicam a variabilidade da sensibilidade relatada até aqui, entre 60 a 96%.
- Ainda não há evidências científicas suficientes para recomendar a utilização rotineira de ultrassonografia para avaliar pacientes com COVID-19.

Em relação ao papel da tomografia como exame complementar no diagnóstico de COVID-19 o Colégio Brasileiro de

Radiologia desenvolveu um posicionamento que está abaixo descrito.

Posição sobre exames de imagem na COVID-19 pelo Colégio Brasileiro de Radiologia

A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax não deve ser usada, isoladamente, para diagnóstico de COVID-19, nem tampouco deve ser realizada isoladamente para rastreamento da doença.²⁴

Para se definir um diagnóstico de COVID-19 é preciso estar pautado nas informações clínico-epidemiológicas associado aos exames RT-PCR e/ou sorologia quando disponíveis e validados. O exame de TCAR pode ser auxiliar nesta definição diagnóstica, porém precisa ser cuidadosamente correlacionado com os dados clínicos e laboratoriais.^{5,24,33}

Para os pacientes assintomáticos ou sintomáticos leves não se deve orientar a realização de qualquer exame de imagem.⁹

Para os pacientes sintomáticos moderados que não tenham acesso a testes laboratoriais ou com PCR negativo, o papel da tomografia computadorizada ainda não está bem definido, porém poderá ser realizado conforme orientação clínica²⁴

Nos pacientes hospitalizados, sintomáticos, com quadro moderado ou grave, a tomografia computadorizada pode ser indicada, especialmente para avaliar suspeita de complicações como tromboembolia pulmonar, sobreposição de infecção bacteriana entre outros, além de auxiliar no descarte de outros diagnósticos diferenciais.³⁴

Quando indicada, o protocolo é uma tomografia de alta resolução (TCAR), preferencialmente com protocolo de baixa dose. O uso de meio de contraste endovenoso não está indicado, devendo ser reservado para situações específicas, após avaliação do médico radiologista.^{24,35,36}

Os achados de exames sistemáticos de TCAR para pacientes com suspeita de infecção por COVID-19 ou nos casos confirmados não influenciam desfechos. Até o momento, não há estudos que sustentem os achados tomográficos como preditores de evolução clínica.^{24,32}

A TCAR não deve ser usada como controle de tratamento, exceto em casos suspeitos de complicações, como mencionado acima.

Ambos, PCR e tomografia computadorizada, não tem valor preditivo negativo suficientemente elevado para retirar

pacientes suspeitos de isolamento.³⁶

Sugere-se que os relatórios de exames de imagem, coloquem em sua conclusão se os achados são sugestivos de processo infeccioso ou não.

Por fim, é recomendado que os relatórios de exames de imagem, em pacientes com suspeita de infecção pelo SARS-CoV-2, apresentem na sua conclusão uma das seguintes alternativas²⁴:

- Achados sugestivos de processo infeccioso de etiologia viral;
- Achados indeterminados para processo infeccioso de etiologia viral;
- Achados não habituais em processo infeccioso de etiologia viral.

Achados Tomográficos

Os achados da TCAR dependem da fase da doença. Contados a partir do início dos sintomas, os achados serão mais frequentes nas fases, intermediária (3 a 6 dias) e tardia (a partir de 7 dias), sendo este um dos fatores que explicam a variabilidade da sensibilidade relatada até aqui, entre 60 a 96%.^{35,37} Os principais achados tomográficos estão resumidos na tabela 1.

Nota 1. Durante a evolução da COVID-19, alguns pacientes têm apresentado um padrão de pneumonia em organização, com sinal do halo invertido.

Nota 2. Alguns achados são muito infreqüentes em TCAR pulmonar de pacientes com COVID-19 e, quando presentes, diagnósticos alternativos se tornam mais prováveis: lesões pulmonares escavadas; linfonodomegalia mediastinal; padrão tomográfico de pneumonia lobar, de nódulos centrolobulares e de em “árvore em brotamento”. O derrame pleural, inicialmente descrito como raro na COVID-19, tem aparecido com maior freqüência nos estudos realizados em países ocidentais.^{37,38}

Nota 3. As alterações pulmonares podem persistir tardivamente. Em geral, a resolução dos achados se completa por volta do 26º dia.^{32,35,37,38}

Nota 4. A TCAR não deve ser usada como controle de tratamento, exceto em casos suspeitos de complicações.

IV. Considerações Sobre os Exames RT-PCR e Testes Rápidos Sorológicos

Tabela 1. Achados tomográficos nas diferentes fases da COVID-19.

Fase inicial (1-2 dias)	Fase intermediária (3-6 dias)	Fase tardia (7-14)
<ul style="list-style-type: none">- Podem ser normais em 40-50%.- Opacidades focais com atenuação em vidro fosco ou consolidações em cerca de 17% dos casos;- Opacidades multifocais bilaterais (cerca de 28%);- As lesões pulmonares têm distribuição periférica em cerca de 22% dos casos.	<ul style="list-style-type: none">- TC pode ser normal entre 10 a 25% dos casos;- Consolidação em cerca de 55% dos casos;- Acometimento é bilateral, em sua maioria (cerca de 76%), com distribuição periférica (64%);- Opacidades reticulares em aproximadamente 9% dos casos.	<ul style="list-style-type: none">- TC pode ser normal em até 5% dos casos;- Consolidação ocorre em até 60% dos casos;- O envolvimento é bilateral em cerca de 88%, com distribuição periférica em 72%;- Opacidades reticulares em 20-48%.- Padrão de pavimentação em mosaico em 5 a 35% dos casos (“crazy paving”).

Fonte: Tabela construída a partir das referências.^{32,35,37,38}

(Dra. Sílvia Figueiredo Costa, Dra. Mirian de Freitas Dal Ben Corradi, Dr. Alberto Chebabo)

Sumário executivo sobre exames moleculares ou sorológicos

- A infecção por SARS-CoV-2 pode ser dividida em três estágios: estágio I, período de incubação assintomática com ou sem vírus detectável; estágio II, período sintomático não grave com presença de vírus; estágio III, estágio sintomático respiratório grave com alta carga viral. RT-PCR (Reverse transcription polymerase chain reaction) é considerada o método padrão-ouro na prática clínica para o diagnóstico do SARS-CoV-2.
- A especificidade da RT-PCR é próxima de 100%, entretanto, a sensibilidade varia de 63% a 93% de acordo com o início dos sintomas, dinâmica viral e do espécime clínico coletado.
- Pacientes com COVID-19 parecem ter excreção viral diminuída nos três primeiros dias de sintomas, com aumento na positividade da RT-PCR do 4-6º dia de início dos sintomas.
- A positividade da RT-PCR varia de 63% em swab de nasofaringe, 72% no escarro, 93% em lavado e apenas 29% nas fezes e 1% no sangue.
- Outros métodos que podem ser usados no diagnóstico do SARS-CoV-2 são métodos de detecção de anticorpos das classes IgA, IgM e IgG por meio da técnica de ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) e métodos imuno-cromatográficos.
- A detecção dos anticorpos de fase aguda (IgA e IgM) parece se iniciar em torno do 5º dia de sintomas e podem ter positividade cruzada pela infecção por outros vírus ou vacinação contra a influenza.
- Os anticorpos da classe IgG aparecem a partir de 10-18 dias do início dos sintomas e tem uma positividade de 67-78%.
- Os testes rápidos imunocromatográficos precisam ser validados e tem sensibilidade que varia de 20-87% e especificidade de 91%.

O diagnóstico laboratorial da COVID-19 na prática clínica pode ser feito com auxílio dos seguintes exames:

RT-PCR (Reverse transcription polymerase chain reaction)

Trata-se da detecção do SARS-CoV-2 por meio da amplificação de sequências conservadas do vírus. O teste é baseado no protocolo do Hospital *Charité* de Berlim e recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Outros protocolos também estão disponíveis, como o desenvolvido pelo CDC, EUA. Apresentam especificidade próxima a 100%, mas sensibilidade dependente da amostra coletada e do período da doença em que o paciente se encontra e varia de 63 a 92%. Algumas alterações no protocolo do Hospital *Charité* podem ser implementadas para melhorar a sensibilidade do teste, modificando os alvos, como a substituição do RdRP2 pelo HKU ou pelo gene N que tem maior performance para confirmação da detecção do gene E, utilizado para screening.^{39,40}

Amostras colhidas de swab de nasofaringe apresentam sensibilidade menor que amostras de escarro e lavado bronco-alveolar. (1) Wang et cols. encontraram positividade de 63% em swabs de nasofaringe, 72% em escarros e 93% em lavados broncoalveolares. O RT-PCR detectou o SARS-CoV-2 em apenas 29% das amostras de fezes e 1% das de sangue.⁴¹

Para garantir o melhor desempenho do RT-PCR, deve-se atentar à técnica de coleta da amostra, com material adequado e acondicionamento adequado para transporte imediato até a

área técnica e não deixar a amostra em temperatura ambiente.³³

A cinética viral na COVID-19 também impacta no desempenho do teste: pacientes com COVID-19 parecem ter excreção viral diminuída nos três primeiros dias de sintomas, com aumento na positividade do teste do 4-6º dia de sintomas.³³

Não foram observadas amplificações cruzadas com outros coronavírus endêmicos (HCoV-229E, -NL63, -OC43, -HKU1).²¹

Metodologias de RT-PCR automatizadas e do tipo *Point of Care* estão sendo lançadas por várias empresas e em breve estarão disponíveis para utilização.

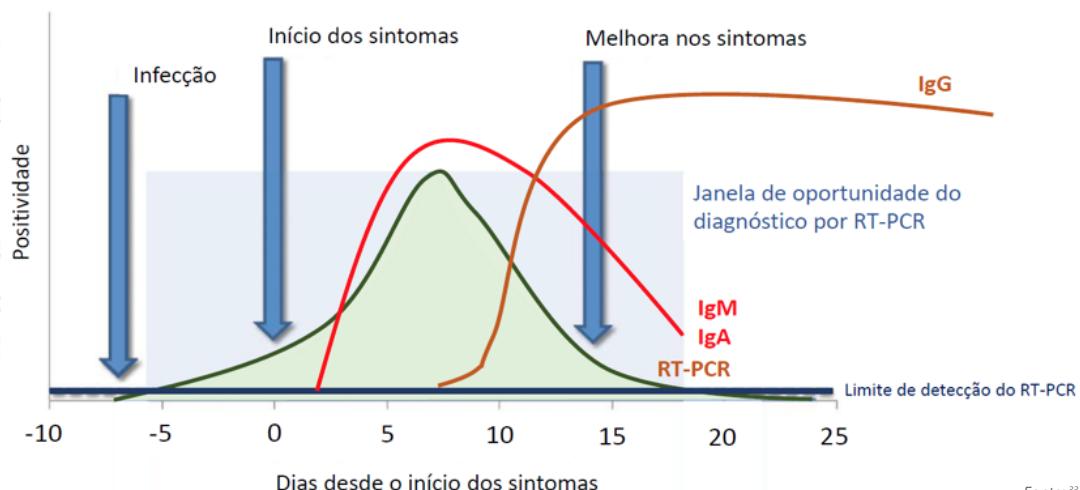
Sorologia

É a detecção de anticorpos das classes IgA, IgM e IgG contra o SARS-CoV2 por meio da técnica de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*).

A detecção do anticorpo da classe IgA parece ser mais sensível que a do IgM em casos de COVID-19, com 92.7% e 85.4% de positividade, respectivamente. A detecção destes anticorpos de fase aguda parece se iniciar em torno do 5º dia de sintomas e podem ter positividade cruzada pela infecção por outros vírus ou vacinação contra a influenza.^{21,43} O anticorpo IgG aparece com 10-18 dias de sintomas e tem uma positividade de 67-78%.⁴³⁻⁴⁵ Um teste rápido (Imunocromatográfico) chinês capaz de detectar anticorpos das classes IgM e IgG, apresentou sensibilidade 87% e especificidade de 91%.⁴⁶ Outro teste rápido VivaDiagTM COVID-19 IgM/IgG Rapid Test *lateral flow* (LFIA) utilizado na Itália não apresentou reatividade cruzada com outros coronavírus, mas apresentou sensibilidade menor que 20% quando testado em pacientes com PCR positivo.⁴⁷

Testes sorológicos com metodologias convencionais como ELISA e Químico ou eletroluminescência e métodos rápidos imunocromatográficos necessitam ser validados quanto à sua aplicabilidade clínica, além de definição do momento de sua maior sensibilidade para serem recomendados na prática clínica. Os testes demonstram em sua validação inicial um valor preditivo positivo elevado, porém com valor preditivo negativo baixo na fase aguda de doença (primeiros 7 dias de sintomas), não podendo ser utilizados para exclusão de doença em pacientes sintomáticos. Ainda não existem dados para indicação de utilização destes testes para diagnóstico precoce, podendo ser utilizados para diagnóstico tardio em pessoas que tiveram quadro clínico respiratório sem etiologia confirmada. Presença de IgG positiva pode ser utilizada como confirmação de doença prévia de COVID-19.

A infecção por SARS-CoV-2 pode ser dividida em três estágios (Figura 1): estágio I, um período de incubação assintomática com ou sem vírus detectável; estágio II, período sintomático não grave com presença de vírus; estágio III, estágio sintomático respiratório grave com alta carga viral. Para o desenvolvimento de uma resposta imune protetora endógena nos estágios de incubação e não severos, o hospedeiro deve estar em boa saúde geral e com um histórico genético apropriado (por exemplo, HLA) que provoque imunidade antiviral específica. Durante a fase aguda da infecção, não são detectados anticorpos neutralizantes. Este tipo de anticorpos é soroconvertido entre os dias 4 e 9 da infecção, com pico de IgM específica no dia 9 após o início da doença e a mudança para IgG na segunda semana. Tomados em conjunto, os achados desta revisão sugerem que os pacientes com COVID-19 desenvolvem respostas IgG IgM às proteínas SARS-CoV-2, especialmente NP e S-RBD, e também sugerem que pacientes infectados possam manter seus níveis de IgG, pelo menos por duas semanas. Se o cinético título de anticorpo específico se correlaciona com a gravidade da doença, ainda não foi investigado.



Fonte: ³³

Figura 1. Resultado dos métodos diagnósticos nos estágios da infecção por SARS-CoV2.

Nota 1. Para complementação conceitual em relação à interpretação de sensibilidade/especificidade, seguem definições que podem auxiliar⁴⁷:

Sensibilidade é a capacidade do exame em identificar corretamente os indivíduos com a doença pesquisada. Um exame com 100% de sensibilidade não tem resultado falso-negativo.

Especificidade é a capacidade do exame em identificar negativos verdadeiros entre os indivíduos saudáveis. Um exame com 100% de especificidade não tem resultado falso-positivo.

Valor preditivo positivo (VPP) é a probabilidade de doença em um paciente com um exame positivo.

Valor preditivo negativo (VPN) é probabilidade de que o paciente não tenha a enfermidade se o resultado do exame for negativo.

V. Considerações sobre alta do isolamento para pacientes e profissionais de saúde

(Dra. Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias, Dr. Jaime Luis Lopes Rocha)

Sumário executivo das recomendações sobre alta do isolamento para pacientes e profissionais

- Preferencialmente manter o paciente **suspeito/confirmado** com COVID-19 em isolamento/precauções de contato e respiratórias durante toda a internação hospitalar, pelo alto risco de transmissão intra-hospitalar. Porém, se no decorrer da internação, novas informações modificarem a suspeita para outros diagnósticos, a recomendação de precauções deverá ser adaptada ao diagnóstico atualizado.
- Se necessário interromper as **precauções para pacientes suspeitos/confirmados** com base na transmissão ainda durante a internação hospitalar, pode ser usada uma estratégia baseada em teste ou uma estratégia não baseada em teste (ou seja, estratégia de tempo desde o início da doença e tempo desde a recuperação).
- Estratégia baseada em teste para pacientes:**
 - Resolução da febre sem o uso de antitérmicos E
 - Melhora dos sintomas respiratórios (por exemplo, tosse, falta de ar) E
 - Resultados negativos de ensaio molecular COVID-19 certificado no país, para uso em emergências para detec-

ção de RNA SARS-CoV-2 de pelo menos duas amostras de swab nasofaríngeo consecutivas coletadas com intervalo de ≥ 24 horas. Isso pode ser ajustado para uma amostra dependendo das disponibilidades de insumos

- Estratégia NÃO baseada em teste para pacientes:**

- Pelo menos **3 dias** (72 horas) se passaram desde a recuperação definida como **resolução da febre** sem o uso de antitérmicos e melhora dos sintomas respiratórios (por exemplo, tosse, falta de ar) E
- Pelo menos **14 dias** se passaram desde que os sintomas apareceram pela primeira vez.
- O atendimento aos critérios para descontinuação das precauções baseadas na transmissão não é um pré-requisito para a alta.
- Devem ser consideradas as recomendações pós alta tanto para continuidade do tratamento em casa quanto em um serviço de cuidados prolongados ou moradia assistida.
- Para profissionais da saúde retornarem ao trabalho, também pode ser usada uma estratégia baseada em teste ou uma estratégia não baseada em teste (ou seja, estratégia de tempo desde o início da doença e tempo desde a recuperação).
- Na estratégia baseada em teste, o profissional** deve ficar ausente do trabalho até que tenha ocorrido resolução da febre sem o uso de antitérmicos E tenha ocorrido melhora dos sintomas respiratórios (por exemplo, tosse, falta de ar) E o resultado de pelo menos um ensaio molecular para COVID-19 em amostra de swab nasofaríngeo seja negativo.
- Na estratégia não baseada em teste, o profissional** deve ficar ausente do trabalho até que pelo menos **3 dias** (72 horas) tenham se passado desde a recuperação da febre sem o uso de antitérmico E tenha ocorrido melhora dos sintomas respiratórios (por exemplo, tosse, falta de ar) E pelo menos **14 dias** se passaram desde que os sintomas apareceram pela primeira vez.
- Observação:** Em caso de **mão de obra escassa**, deve ser considerado avaliar o retorno ao trabalho **a partir de 7 dias** do início dos sintomas, desde que a recomendação de melhora da febre e sintomas respiratórios tenha sido cumprida. Porém neste caso, ao retornar, o profissional deve utilizar máscara cirúrgica durante toda sua permanência no serviço de saúde, até que o prazo de 14 dias desde o início dos sintomas tenha sido cumprido.

Pacientes hospitalizados

O vírus SARS-CoV-2 pode ser detectado inicialmente 1-2 dias antes do início dos sintomas nas amostras do trato respiratório superior; e pode persistir por 7 a 12 dias em casos moderados e até 2 semanas em casos graves. Nas fezes, o RNA viral foi detectado em até 30% dos pacientes desde o dia 5 após o início e até 4 a 5 semanas em casos moderados. O significado do da presença de vírus nas fezes para a transmissão ainda precisa ser esclarecido.⁴⁸

Pacientes hospitalizados podem ter períodos mais longos de detecção de RNA de SARS-CoV-2 em comparação com pacientes com doença leve ou moderada. Pacientes gravemente imunocomprometidos (por exemplo, tratamento com medicamentos imunossupressores, receptores de medula óssea ou transplante de órgãos sólidos, imunodeficiência herdada, HIV mal controlado) também podem ter períodos mais longos de detecção de RNA de SARS-CoV-2. Esses grupos podem ser contagiosos por mais tempo que outros. Além disso, a colocação de um paciente em um ambiente em que eles terão contato próximo com indivíduos em risco de doença grave justifica uma abordagem conservadora. Dessa forma, é justificada a manutenção das medidas de isolamento e precaução enquanto o paciente permanecer hospitalizado.^{9,26}

No entanto, caso seja necessário descontinuar medidas de precaução/isolamento enquanto o paciente permanecer internado, é recomendável utilizar estratégias que incluem teste RT-PCR (Tabela 2). Porém, se o teste não estiver prontamente disponível, pode ser usada uma estratégia baseada na resolução da febre e sintomas respiratórios, bem como no tempo de transmissão ou então estender o período de isolamento analisando caso a caso, mediante discussão com a CCIH (Comissão de Controle de Infecção Hospitalar).^{10,14,15,27,28,39}

Na ausência de RT-PCR ou resultado negativo em um caso fortemente suspeito, o julgamento clínico e a suspeita de infecção por SARS-CoV-2 devem guiar a continuidade ou descontinuação das precauções empíricas baseadas na transmissão.⁴⁹⁻⁵¹

Os pacientes podem receber alta do serviço de saúde sempre que indicado clinicamente e alta não depende da decisão sobre continuidade ou não das medidas de precaução e isolamento.

Nota 1. O risco de transmissão após a recuperação é provavelmente muito menor do que aquele durante a doença.^{19,29}

Nota 2. As orientações para testes são baseadas em informações limitadas e estão sujeitas a alterações à medida que mais informações se tornam disponíveis.

Nota 3. Sobre testes sorológicos, ainda não há até o momento validação que possa orientar a descontinuidade das precauções e isolamento utilizando esta metodologia.^{14,43,44,52}

Nota 4. Se no decorrer da internação, novas informações modificarem a suspeita para outros diagnósticos, a recomendação de precauções deverá ser adaptada ao diagnóstico atualizado.

Recomendações após a alta

Se alta para casa⁴⁹

O isolamento deve ser mantido em casa se o paciente voltar para casa antes da descontinuação das precauções baseadas na transmissão. A decisão de enviar o paciente para casa deve ser tomada em consulta com a equipe assistencial e os departamentos de saúde pública locais ou estaduais.

Deve incluir considerações sobre a adequação da residência e a capacidade do paciente de seguir as recomendações de isolamento da residência.

Para definir a duração do isolamento na residência, adotar estratégia não baseada em teste, a partir de 14 dias do início dos sintomas, se resolução da febre por mais de 72 horas sem antitérmicos e melhora dos sintomas respiratórios.

Se receber alta para um serviço de cuidados prolongados ou para moradia assistida^{13,27,29,42}

Precauções com base na transmissão ainda são necessárias e o paciente deve ir para uma instalação com capacidade de aderir às recomendações de prevenção e controle de infecção para o atendimento de pacientes com COVID-19. De preferência, o paciente seria colocado em um local designado para cuidar dos residentes do COVID-19.

Para definir a duração do isolamento, utilizar as mesmas recomendações para pacientes hospitalizados.

Tabela 2. Recomendações para interrupção das medidas de precaução e isolamento em pacientes hospitalizados.⁴⁹

Situação	Duração	Comentários
Paciente hospitalizado, clínica compatível e RT-PCR inicial positivo	Preferencialmente manter isolamento/precauções de contato e respiratórias durante toda a internação, pelo alto risco de transmissão intra-hospitalar.	Pacientes hospitalizados com casos moderados/graves e/ou imunocomprometidos podem ter períodos maiores de detecção de SARS-CoV-2 RNA
Paciente hospitalizado, clínica compatível, porém RT- PCR inicial negativo	Se necessário definir término do isolamento antes da alta, adotar estratégia baseada em 2 testes RT-PCR negativos com intervalo de pelo menos 24 horas, além da resolução da febre sem antitérmico, bem como melhora dos sintomas respiratórios.	Atenção: Os seguintes fatores podem interferir na positividade do teste: - Questões pré-analíticas; - Tipo de amostra: oronasofaringe < aspirado de nasofaringe < lavado broncoalveolar;
	Se não houver teste disponível, considerar descontinuar isolamento a partir de 14 dias do início dos sintomas, se resolução da febre por mais de 72 horas sem antitérmicos e melhora dos sintomas respiratórios. Repetir RT-PCR se disponível em aspirado traqueal ou, mini bal se possível.	- Momento da ideal da coleta em relação ao início dos sintomas
	Preferencialmente manter isolamento/precauções durante toda a internação, pelo alto risco de transmissão intra-hospitalar.	
	Se necessário definir término do isolamento antes da alta, adotar estratégia não baseada em teste, a partir de 14 dias do início dos sintomas, se resolução da febre por mais de 72 horas sem antitérmicos e melhora dos sintomas respiratórios.	

Considerações de alta do isolamento para profissionais da saúde

As decisões sobre o retorno ao trabalho para profissionais de saúde com COVID-19 confirmado ou suspeito devem ser tomadas no contexto das circunstâncias locais. As opções incluem uma estratégia baseada em teste ou uma estratégia não baseada em teste (ou seja, estratégia de tempo desde o início da doença e tempo desde a recuperação) conforme apresentado na tabela 3.^{15,18,30}

Tabela 3. Estratégias para orientar o retorno ao trabalho para profissionais da saúde.

Estratégia baseada em teste	Estratégia NÃO baseada em teste
O profissional deve ficar ausente do trabalho até que: - tenha ocorrido resolução da febre sem o uso de antitérmicos E - tenha ocorrido melhora dos sintomas respiratórios (por exemplo, tosse, falta de ar) E - o resultado de pelo menos um ensaio molecular para COVID-19 em amostra de swab oronasofaríngeo seja negativo.	O profissional deve ficar ausente do trabalho até que: - que pelo menos 3 dias (72 horas) tenham se passado desde a recuperação da febre sem o uso de antitérmico E - tenha ocorrido melhora dos sintomas respiratórios (por exemplo, tosse, falta de ar) E - pelo menos 14 dias se passaram desde que os sintomas apareceram pela primeira vez.

Nota 1: A partir do início de sintomas, o momento ideal para coleta do teste molecular seria entre o terceiro e o sétimo dia. Entretanto, há evidências que os pacientes sintomáticos já tem PCR positivo, considerando-se questões pré-analíticas e analíticas.^{21,53,54}

Nota 2: Em caso de mão de obra escassa, deve ser considerado avaliar o retorno ao trabalho a partir de 7 dias do início dos sintomas, desde que a recomendação de melhora da febre e sintomas respiratórios tenha sido cumprida. Porém neste caso, ao retornar, o profissional deve utilizar máscara cirúrgica durante toda sua permanência no serviço de saúde, até que o prazo de 14 dias desde o início dos sintomas tenha sido cumprido.

Nota 3: Não está formalmente recomendada a coleta de teste molecular para profissionais assintomáticos.

Considerações adicionais

No contexto de transmissão generalizada sustentada com pressão crescente sobre os sistemas de saúde ou quando os estabelecimentos de saúde já estão sobrecarregados e a capacidade do laboratório é contida, algoritmos alternativos para a alta hospitalar de pacientes com COVID-19 poderão ser recomendados.

Embora a via oral-fecal não pareça ser um fator de transmissão, seu significado ainda não foi determinado. Pacientes em alta devem ser aconselhados a seguir estritamente as precauções de higiene pessoal, a fim de proteger os contatos da casa. Isso se aplica a todos os pacientes com convalescência, mas particularmente às crianças com convalescência.⁴⁸

VI. Considerações sobre tratamento

(Dra. Lessandra Michelin, Dra. Silvia Figueiredo Costa, Dra. Priscila Rosalba D. Oliveira, Dra. Claudia Vidal, Dra. Mirian Dal Ben Corradi)

Resumo executivo das considerações sobre tratamento

- Até o momento não há nenhuma medicação que tenha resultados de eficácia e segurança que justifique recomendação para tratamento específico da infecção por SARS-CoV-2.
- O uso de medicações com plausibilidade terapêutica pode ser considerado no contexto de estudos clínicos mediante aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido.
- Deve-se ter cautela ao usar cloroquina ou hidroxicloroquina em associação com azitromicina, pois pode aumentar o risco de complicações cardíacas, provavelmente pelo efeito sinérgico de prolongar o intervalo QT.
- Não há estudos até o momento que possam recomendar quaisquer medicamentos para profilaxia de doença por SARS-CoV-2.
- Não há evidência científica até o momento que suporte a prescrição de terapia como anticoagulante como tratamento da infecção por SARS-CoV-2.
- **Nota: Algumas das referências citadas neste documento não estão indexadas até o momento e devem ser consideradas com cautela.**

Medicamentos avaliados para tratamento – COVID-19

A identificação urgente de possíveis estratégias de tratamento da infecção por SARS-CoV-2 é uma prioridade. Até o momento, não existe um consenso sobre o melhor tratamento farmacológico para pacientes com COVID-19. As terapias em pesquisa incluem novos e antigos agentes disponíveis, sendo pesquisados em ensaios clínicos ou por meio de uso compassivo.⁵⁵ Abaixo, descrevemos alvos farmacológicos e as principais classes estudadas para terapêutica:

Alvos farmacológicos

O SARS-CoV-2 expressa proteínas virais em sua superfície externa que facilitam a ligação às células hospedeiras através da enzima de conversão da angiotensina 2 (ACE2). O SARS-CoV-2 é um coronavírus com fita simples de RNA que se replica através do recrutamento de proteínas não estruturais, como protease do tipo 3-quimotripsina, protease do tipo papaína, protease do tipo papaína, helicase e RNA polimerase dependente do RNA.⁵⁶ Devido a semelhança estrutural com outros vírus diversas terapias antivirais têm sido testadas.

Análogos de nucleosídeos disponíveis para HIV e vírus respiratórios podem ter um papel terapêutico no bloqueio da síntese de RNA, visando a RNA polimerase dependente de RNA encontrada em SARS-CoV-2. Além disso, os inibidores de protease de HIV atualmente disponíveis exibiram alguma atividade *in vitro* contra a protease semelhante à 3-quimotripsina encontrada na SARS.^{57,58}

Outras proteínas não estruturais ou acessórias têm um papel em possíveis alvos terapêuticos em desenvolvimento⁵⁹. Ao contrário de direcionar diretamente para replicação viral, outras abordagens terapêuticas têm como objetivo modular o sistema imunológico inato para atacar o vírus ou inibir citocinas que são reguladas positivamente durante a replicação viral para atenuar a resposta fisiológica à doença.^{55,59}

Classes terapêuticas

Antivirais

Análogos do Nucleosídeo

Ribavirina

Ribavirina é um análogo de nucleosídeo de purina que provoca seu efeito antiviral através da inibição da síntese de RNA viral. O RNA é onipresente em muitos vírus, razão pela

qual a ribavirina foi estudada em diversas de doenças virais, incluindo hepatite B, C e vírus sincicial respiratório.⁵⁷ Devido à falta de dados, e a importante toxicidade e efeitos colaterais da medicação, seu uso deve ser considerado com precaução. Dados *in vivo* sugerem que as concentrações séricas de ribavirina necessárias para reduzir efetivamente a replicação viral são maiores do que as que são seguramente alcançáveis em seres humanos, e muitos estudos questionam eficácia.^{56,57}

Favipiravir

O favipiravir, um medicamento licenciado no Japão para tratamento da gripe, é outro agente potencial devido à sua atividade contra um amplo espectro de vírus RNA, incluindo coronavírus. Vários estudos estão em andamento para avaliar o favipiravir para o tratamento do COVID-19.^{55,58}

Inibidores de Neuraminidase

Oseltamivir

É improvável que o oseltamivir seja ativo contra o SARS-CoV-2 com base em estudos anteriores com SARS-CoV. Até o momento, não há trabalhos que sustentam eficácia para SARS-CoV-2.^{55,61}

Inibidores de Protease

Lopinavir/Ritonavir (Tabela 4 - anexo)

Lopinavir é um inibidor de protease do ácido aspártico desenvolvido para o tratamento do HIV. A lógica da terapêutica do lopinavir com ritonavir (LPV/r) para COVID-19 surge de estudos *in vitro* que demonstram inibição da protease semelhante à 3-quimotripsina encontrada em novos coronavírus. No entanto, o LPV foi projetado especificamente para corresponder à estrutura do local catalítico C2 na protease do ácido aspártico do HIV. A protease SARS-CoV-2 é uma família de protease de cisteína e é estruturalmente diferente, pois não possui um local catalítico em C2.^{58,62,16,31,55} A literatura disponível até o momento para LPV/r no tratamento de COVID-19 decorre de uma série de casos descritivos de cinco pacientes em Singapura que receberam LPV / r 200-100 mg duas vezes diariamente por 14 dias. Três pacientes apresentaram reduções nos requisitos de ventilação nos três dias seguintes ao início do tratamento, enquanto dois apresentaram insuficiência respiratória progressiva.²³ Um estudo chinês de coorte retrospectiva avaliou o uso de LPV/r e arbidol, mostrando melhora do clareamento viral e quadro clínico com terapia combinada.⁶² Em um recente ensaio clínico randomizado, controlado e aberto, incluindo pacientes hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2, pacientes que receberam LPV/r 400 a 100 mg duas vezes ao dia por 14 dias versus grupo controle sem droga antiviral, não demonstrou benefício do uso de LPV/r, nem mesmo diferença em carga viral.¹⁶ Existem vários estudos em andamento que avaliam a utilidade clínica do LPV/r como monoterapia e em combinação com outras terapias como arbidol, ribavirina e o interferon (IFN).⁶²⁻⁶⁴

Análogo da adenosina

Remdesivir

Remdesivir é um análogo da adenosina, inicialmente utilizado para Ebola, que tem sido considerado um antiviral promissor contra uma grande variedade de vírus de RNA, incluindo SARS-CoV-2, ao ter demonstrado diminuição da replicação viral.⁵⁵ Estudos *in vitro* em culturas de células epiteliais das vias aéreas humanas como modelo pulmonar

encontraram atividade contra os coronavírus.⁶⁵ Os estudos que avaliaram a potência do remdesivir foram eficazes para diminuir coronavírus nas células epiteliais das vias aéreas humanas.^{55,65,66} Recentemente foi publicada uma coorte de pacientes graves hospitalizados por COVID-19, tratados com remdesivir em uso compassivo, ocorrendo melhora clínica em 36 dos 53 pacientes (68%).⁶⁷ Certamente, a comprovação da eficácia ainda aguarda dados de estudos randomizados, controlados por placebo.^{68,69}

Imunomoduladores

Corticosteróides

Dados clínicos até o momento não demonstraram benefício dos corticosteróides no tratamento da SARS, MERS ou COVID-19, mas demonstraram evidências de aumento do risco de danos, incluindo ventilação mecânica prolongada, necrose avascular, depuração viral atrasada e infecções secundárias.^{31,70} A falta de benefício de sobrevida foi ainda mais apoiada por uma revisão sistemática de corticosteróides em pacientes com SARS, onde demonstrou um risco aumentado de psicose, necrose avascular, viremia prolongada e hiperglicemia com tratamento com corticosteróides. No momento, está indicado em quadros graves com nível de evidência fraco.^{65,70-73}

Interferon

Interferon (INF) são proteínas endógenas de sinalização liberadas pelas células hospedeiras durante a resposta a infecções ou inflamação. A regulação positiva dos IFNs estimula o sistema imunológico a atenuar a replicação viral e erradicar patógenos agressores. Existem dois IFNs que mediam as respostas imunes do hospedeiro, alfa e beta. O IFN alfa provoca uma potente resposta celular imune mediada pelo hospedeiro que gerou interesse no tratamento de doenças virais como hepatite B e C. O IFN beta tem sido usado principalmente no tratamento da esclerose múltipla.^{30,55} Estudos *in vitro* demonstraram uma redução na replicação viral do SARS e MERS-CoV com Interferon alfa e beta. Pacientes com MERS-CoV que foram tratados com uma associação ribavirina e alfa-INF tiveram melhor sobrevida, porém não há evidência ainda para sustentar o uso para infecção por SARS-CoV-2.^{55,74} Isso não diminuiu a aplicação potencial dessa terapia e os pesquisadores aguardam os resultados de estudos em andamento que avaliam a eficácia do IFN alfa 2b como parte da terapia combinada com ribavirina para COVID-19, a fim de elucidar ainda mais qualquer benefício do tratamento com IFN.^{75,76}

Imunoglobulina Humana Intravenosa

Não há evidências de que a IGIV tenha algum benefício no tratamento da infecção pelo novo Coronavírus.³⁰

Anticorpos Monoclonais

Soro de convalescentes (Tabela 4 - anexo)

O mecanismo proposto de benefício do plasma humano convalescente derivado de sobreviventes do coronavírus é a transferência de imunidade passiva em um esforço para restaurar o sistema imunológico durante doenças críticas e neutralizar o vírus para suprimir a viremia. Em uma revisão retrospectiva de 40 pacientes com SARS que falharam no tratamento com metilprednisolona e ribavirina em 3 dias, 74% dos pacientes que receberam plasma convalescente receberam alta no dia 22 em comparação com apenas 19% dos pacientes que receberam altas doses corticosteróides ($p < 0,001$). Para o maior benefício do tratamento com plasma convalescente, o

estudo sugere empregar no início do curso da doença (antes do dia 16).^{55,77} Dados preliminares da terapia com plasma convalescente no surto de COVID-19 sugerem melhora nos sintomas clínicos sem sinal de efeitos adversos. Duas séries de casos, uma com 5 pacientes e outra com 4 pacientes, mostraram melhora clínica evidente e saída da ventilação mecânica (3 pacientes) após a transfusão.⁷⁸ Testado em 5 pacientes, com melhora clínica evidente e saída da ventilação mecânica (3 pacientes) após 12 dias da transfusão.^{79,80}

Tocilizumabe

Tocilizumab é um anticorpo monoclonal com aprovação para síndrome de liberação de citocinas induzida por células T (CRS), arterite de células gigantes, artrite reumatóide e artrite idiopática juvenil poliarticular ou sistêmica. Publicações sugerem que pacientes com COVID-19 grave sofrem lesão pulmonar significativa secundária a um aumento de citocinas inflamatórias, resultando em uma tempestade de citocinas. A replicação viral ativa o sistema imunológico inato para secretar várias proteínas de sinalização, tais como interleucinas (ILs), que resultam em hiperinflamação e mais danos nos pulmões. A IL-6 é uma proteína inflamatória essencial envolvida nessa via. O tocilizumabe se liga aos receptores da IL-6, diminuindo assim a sinalização celular e efetivamente regulando a resposta inflamatória em excesso.⁸¹ Os dados de Wuhan em pacientes críticos com COVID-19 também encontraram níveis aumentados de citocinas, incluindo IL-6 e fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF). A IL-6 pode ser um fator-chave da robusta resposta inflamatória nos pulmões de pacientes de UTI com COVID-19. Dados recentemente publicados de Wuhan indicam que o tocilizumabe adicionado ao lopinavir, metilprednisolona e oxigenoterapia em 20 pacientes com COVID-19 grave resultou em reduções rápidas da febre em todos os pacientes, melhora na oxigenação em 75% e alta hospitalar em 95 % de pacientes.^{55,82,83} Ensaios clínicos estão testando o medicamento para COVID-19.^{84,85}

Outros

Cloroquina e Hidroxicloroquina (Tabela 4 - anexo)

O potencial efeito antiviral da cloroquina é conhecido para uma grande variedade de vírus incluindo o SARS-CoV. Os análogos da cloroquina são bases fracas que, em sua forma não protonada, penetram e concentram-se em organelas intracelulares ácidas, como endossomos e lisossomos. Uma vez presentes intracelularmente, os análogos da cloroquina tornam-se protonados e aumentam o pH intra-vesicular. Alterações do pH mediadas por cloroquina podem resultar em inibição precoce da replicação viral por interferência com entrada viral mediada por endossomas ou transporte tardio do vírus envolvido.^{60,86} Este mecanismo se traduz no papel potencial dos análogos da cloroquina no tratamento de COVID-19, e também parece interferir na glicosilação terminal da expressão do receptor ACE2, o que impede a ligação ao receptor SARS-CoV-2 e a subsequente disseminação da infecção. Há evidências de que a cloroquina tem efeito *in vitro* contra o COVID-19. Estudos clínicos e séries de casos demonstraram que a hidroxicloroquina tem um efeito semelhante, diminuindo a carga viral; alguns estudos sugerem benefício quando utilizada associada a outros medicamentos, como à azitromicina.⁸⁷ Estudos clínicos estão avaliando hidroxicloroquina como medicamento seguro e eficaz para COVID-19.⁸⁸

Nota: Deve-se ter cautela ao usar cloroquina ou hidroxicloroquina em associação com azitromicina, pois pode aumentar o risco de complicações cardíacas, provavelmente pelo efeito

sinérgico de prolongar o intervalo QT⁸⁹

Nitazoxanida

Nitazoxanida é uma 2-(acetiloxi)-N-(5-nitro-2-tiazolil)benzamida com uma indicação antiprotozoária. A nitazoxanida é metabolizada em seu metabolito ativo tizoxanida, que bloqueia seletivamente a maturação e o movimento intracelular da hemaglutinina viral pós-traducional da influenza, além de bloquear a implantação de proteínas na membrana plasmática. A nitazoxanida pode potencializar a produção de IFNs do tipo 1 produzidos pela célula hospedeira, que pode potencializar a atividade antiviral através da inibição da hemaglutinina. Estudos *in vitro* de coronavírus canino descobriram que o uso de nitazoxanida inibiu a replicação viral. Com base nesses dados de animais *in vitro*, acredita-se que a nitazoxanida possa ter atividade contra SARS-CoV-2. Os dados de 260 pacientes em pacientes com síndrome respiratória, a análise de subgrupos mostrou 5 pacientes positivos ao coronavírus, porém esses não apresentaram diferença no desfecho primário de dias de hospitalização. Outros estudos estão sendo aguardados com o fármaco para avaliar sua eficácia no tratamento de COVID-19.^{90,91}

Arbidol

Arbidol, um medicamento usado para profilaxia e tratamento de influenza e infecções virais respiratórias, funciona bloqueando a fusão viral para atingir a membrana celular. Tem demonstrado atividade contra vários vírus, incluindo o SARS, e está atualmente sendo avaliado para o tratamento de COVID-19 em vários estudos na China.⁵⁵

Heparina

A coagulopatia na infecção por SARS-CoV-2 está associada à alta mortalidade, sendo a elevação do D-dímero considerado um importante marcador deste estado de hipercoagulabilidade.⁹³ Inflamação pulmonar grave e dificuldade de troca gasosa na COVID-19 tem sido sugerido de se relacionar com a superregulação de citocinas pró-inflamatórias, sendo a elevação do D-dímero um reflexo da inflamação intensa, estimulando a fibrinólise intrínseca nos pulmões.⁹⁴

Baseado no modelo de relação immunotrombótica, o bloqueio da trombina pela heparina pode reduzir a resposta inflamatória. Assim, uma das propriedades da heparina é sua função anti-inflamatória por meio da ligação às citocinas, inibição da quimiotaxia dos neutrófilos e migração leucocitária, neutralização do fator complemento C5a e sequestro de proteínas na fase aguda.

A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é um das complicações mais comuns na COVID-19, com elevadas concentrações plasmáticas do fator tissular e inibidor de ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), o que contribui para a coagulopatia pulmonar por meio da produção de trombina mediada pelo fator tissular e diminuição da fibrinólise mediada pelo ativador de plasminogênio broncoalveolar, através do aumento PAI-1.

Tratamento com heparina pode auxiliar na mitigação da coagulopatia pulmonar. Outra propriedade da heparina está na ação antagonista às histonas, liberadas a partir da disfunção endotelial provocada pela invasão do microrganismo patogênico, com redução do edema e lesão vascular pulmonar secundário à injuria produzida por lipopolissacarídeos. A heparina pode ter impacto na disfunção da microcirculação e reduzir danos ao órgão-alvo, demonstrando redução da inflamação miocárdica e depósito de colágeno em modelo animal de miocardite.⁹³

Este efeito da heparina está sob investigação em pacientes COVID-19. Outro conceito é a propriedade antiviral da heparina, estudada em modelos experimentais, através da sua

natureza polianionica, ligando-se a várias proteínas e inibindo a adesão viral.

Estudo in vitro tem demonstrado que o receptor de ligação à proteína S-1 do SARS-CoV-2 interage com a heparina; porém o benefício clínico está por ser determinado. Assim, vários são os mecanismos pelos quais a heparina pode ser benéfica para o tratamento COVID-19, a depender ainda de resultados de novos estudos clínicos, incluindo definição de dose correta da heparina de baixo peso molecular (HBPM), para as quais doses profiláticas podem ser adequadas para muitos pacientes, embora inapropriadas para pacientes com elevado IMC.⁹⁵ Estudo retrospectivo com 449 pacientes COVID-19 graves, dos quais 99 (22%) receberam heparina, observou-se menor mortalidade em 28 dias nos pacientes com escore de sepse SIC ≥ 4 , e 20% menor mortalidade se D- dímero $> 3,0$ ug/ml.⁹⁶ Ainda, estudo experimental com objetivo de avaliar efeito de nebulização com anti-trombina (AT) associada ou não à heparina, em um modelo animal de lesão pulmonar, mostrou redução da lesão pulmonar mediada por fatores de coagulação.⁹⁷

Referências:

1. Machado, A. A. Infecção pelo vírus Influenza A (H1N1) de origem suína: Como reconhecer, diagnosticar e prevenir. *J. Bras. Pneumol.* 35, 464–469 (2009).
2. Jain, S. et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N. Engl. J. Med.* 373, 415–427 (2015).
3. Bansal, M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab. Syndr.* 14, 247–250 (2020).
4. Xie, M. & Chen, Q. Insight into 2019 novel coronavirus - an updated interim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. *Int. J. Infect. Dis.* (2020). doi:10.1016/j.ijid.2020.03.071
5. Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506 (2020).
6. Spellberg, B. et al. Community Prevalence of SARS-CoV-2 Among Patients With Influenzalike Illnesses Presenting to a Los Angeles Medical Center in March 2020. *JAMA* (2020). doi:10.1001/jama.2020.4958
7. Zhou, F. 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)* 395, 1054–1062 (2020).
8. Fang, L. et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *Lancet Respir. Med.* (2020). doi: 10.1056/NEJMoa2001316
9. Cascella, M., Rajnik, M., Cuomo, A., Dulebohn, S. C. & Di Napoli, R. Features, Evaluation and Treatment Coronavírus (COVID-19). *in* (2020).
10. Rothe, C. et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *The New England journal of medicine* 382, 970–971 (2020).
11. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. Available at: [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). (Accessed: 13th April 2020)
12. Wang, D. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* (2020). doi: 10.1001/jama.2020.1585
13. McMichael, T. M. et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. *N. Engl. J. Med.* (2020). doi: 10.1056/NEJMoa2005412
14. Lescure, F.-X. et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect. Dis.* (2020). doi: 10.1016/S1473-3099(20)30200-0
15. Ferretti, L. et al. Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. *Science* (2020). doi: 10.1126/science.abb6936
16. Cao, B. et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* (2020). doi: 10.1056/NEJMoa2001282
17. Fang, L., Karakiulakis, G. & Roth, M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir. Med.* (2020). doi: 10.1016/s2213-2600(20)30116-8
18. Return-to-Work Criteria for Healthcare Workers | CDC. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-n-cov/hcp/return-to-work.html>. (Accessed: 13th April 2020)
19. Milton, D. K. et al. Brief CommuniCation Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. doi: 10.1038/s41591-020-0843-2
20. Grasselli, G., Pesenti, A. & Cecconi, M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA* (2020). doi: 10.1001/jama.2020.4031
21. Corman, V. M. et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill. Bull. Eur. sur les Mal. Transm. = Eur. Commun. Dis. Bull.* 25, (2020).
22. Onder, G., Rezza, G. & Brusaferro, S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* (2020). doi: 10.1001/jama.2020.4683
23. Young, B. E. et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* (2020). doi: 10.1001/jama.2020.3204
24. Rubin, G. D. et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Radiology* 201365 (2020). doi: 10.1148/radiol.2020201365
25. Arabi, Y. M., Fowler, R. & Hayden, F. G. Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. *Intensive Care Med.* 46, 315–328 (2020).
26. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 69, 343–346 (2020).
27. Liu, W. et al. Long-term SARS coronavirus excretion from patient cohort, China. *Emerg. Infect. Dis.* 10, 1841–1843 (2004).
28. Hung, I. F. N. et al. Viral loads in clinical specimens and SARS manifestations. *Emerg. Infect. Dis.* 10, 1550–1557 (2004).
29. Cheng, P. K. C. et al. Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. *Lancet (London, England)* 363, 1699–1700 (2004).
30. Zhang, L. & Liu, Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J. Med. Virol.* 92, 479–490 (2020).
31. Stockman, L. J., Bellamy, R. & Garner, P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 3, e343 (2006).
32. Pan, F. et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology* 200370 (2020). doi: 10.1148/radiol.2020200370
33. Lippi, G., Simundic, A.-M. & Plebani, M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin.*

- Chem. Lab. Med. (2020). doi: 10.1515/cclm-2020-0285
34. Kim, H. Outbreak of novel coronavirus (COVID-19): What is the role of radiologists? European radiology (2020). doi: 10.1007/s00330-020-06748-2
35. Zhou, Z. et al. Coronavirus disease 2019: initial chest CT findings. Eur. Radiol. (2020). doi: 10.1007/s00330-020-06816-7
36. Ai, T. et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Radiology 200642 (2020). doi: 10.1148/radiol.2020200642
37. Bernheim, A. et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. Radiology 200463 (2020). doi: 10.1148/radiol.2020200463
38. Chate, R. C. et al. Presentation of pulmonary infection on CT in COVID-19: initial experience in Brazil. 46, 4-7 (2020).
39. Liu, R. 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. 505, 172-175 (2020).
40. Vogels, C. B. F. et al. Analytical sensitivity and efficiency comparisons of SARS-CoV-2 qRT-PCR assays. (2020).
41. Wang, W. et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA (2020). doi: 10.1001/jama.2020.3786
42. Ling, Y. et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. Chin. Med. J. (Engl). (2020). doi: 10.1097/CM9.0000000000000774
43. Guo, L. et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). Clin. Infect. Dis. (2020). doi: 10.1093/cid/ciaa310
44. Zhao, J. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin. Infect. Dis. (2020). doi: 10.1093/cid/ciaa344
45. Li, Z. et al. Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis. J. Med. Virol. (2020). doi: 10.1002/jmv.25727
46. Williamson, Mary A. - Snyder, L. M. Interpretação de exames laboratoriais. (Guanabara Koogan, 2016).
47. Santos Luiz Francisco, F. R. G.-M. Um guia para leitor de artigos científicos na área de saúde. (214AD).
48. (No Title). Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-Discharge-criteria.pdf>. (Accessed: 13th April 2020)
49. Disposition of Non-Hospitalized Patients with COVID-19 | CDC. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-in-home-patients.html>. (Accessed: 13th April 2020)
50. Discontinuation of Transmission-Based Precautions and Disposition of Patients with COVID-19 in Healthcare Settings (Interim Guidance) | CDC. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html>. (Accessed: 13th April 2020)
51. Management of Patients with Confirmed 2019-nCoV | CDC. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>. (Accessed: 13th April 2020)
52. Shi, Y. et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. Cell death and differentiation (2020). doi: 10.1038/s41418-020-0530-3
53. Park, R. & Cancer, C. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. 1, 12-14 (2020).
54. Wölfel, R. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. (2020). doi: 10.1038/s41586-020-2196-x
55. Barlow, A. et al. Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. Pharmacotherapy (2020). doi: 10.1002/phar.2398
56. Li, G. & De Clercq, E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). Nature reviews. Drug discovery 19, 149-150 (2020).
57. Tan, E. L. C. et al. Inhibition of SARS coronavirus infection in vitro with clinically approved antiviral drugs. Emerg. Infect. Dis. 10, 581-586 (2004).
58. Jordan, P. C., Stevens, S. K. & Deval, J. Nucleosides for the treatment of respiratory RNA virus infections. Antivir. Chem. Chemother. 26, 2040206618764483 (2018).
59. Dong, L., Hu, S. & Gao, J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discov. Ther. 14, 58-60 (2020).
60. Borba, M. et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb cl. medRxiv 2020.04.07.20056424 (2020). doi: 10.1101/2020.04.07.20056424
61. Zhu, N. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N. Engl. J. Med. (2020). doi: 10.1056/NEJMoa2001017
62. Deng, L. et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. J. Infect. (2020). doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.002
63. The Efficacy of Lopinavir Plus Ritonavir and Arbidol Against Novel Coronavirus Infection - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252885>. (Accessed: 13th April 2020)
64. Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet (London, England) 395, 497-506 (2020).
65. Sheahan, T. P. et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. Sci. Transl. Med. 9, (2017).
66. Gordon, C. J., Tchesnokov, E. P., Feng, J. Y., Porter, D. P. & Gotte, M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. J. Biol. Chem. 295, 4773-4779 (2020).
67. Grein, J. et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N. Engl. J. Med. (2020). doi: 10.1056/NEJMoa2007016
68. Severe 2019-nCoV Remdesivir RCT - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04257656>. (Accessed: 13th April 2020)
69. Mild/Moderate 2019-nCoV Remdesivir RCT - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252664>. (Accessed: 13th April 2020)
70. Russell, C. D., Millar, J. E. & Baillie, J. K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet (London, England) 395, 473-475 (2020).
71. Arabi, Y. M. et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 197, 757-767 (2018).
72. Alhazzani, W. et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with

- Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* (2020). doi: 10.1007/s00134-020-06022-5
73. Efficacy and Safety of Corticosteroids in COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04273321>. (Accessed: 13th April 2020)
74. Haagmans, B. L. et al. Pegylated interferon-alpha protects type 1 pneumocytes against SARS coronavirus infection in macaques. *Nat. Med.* 10, 290–293 (2004).
75. Efficacy and Safety of IFN- α 2 β in the Treatment of Novel Coronavirus Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04293887>. (Accessed: 13th April 2020)
76. Lopinavir/ Ritonavir, Ribavirin and IFN-beta Combination for nCoV Treatment - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04276688>. (Accessed: 13th April 2020)
77. Soo, Y. O. Y. et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 10, 676–678 (2004).
78. Zhang, B. et al. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. *Chest* (2020). doi: 10.1016/j.chest.2020.03.039
79. Shen, C. et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA* (2020). doi: 10.1001/jama.2020.4783
80. Anti-SARS-CoV-2 Inactivated Convalescent Plasma in the Treatment of COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292340>. (Accessed: 13th April 2020)
81. Mehta, P. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet (London, England)* 395, 1033–1034 (2020).
82. 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 medicine* (2020). doi: 10.1007/s00134-020-06028-z
83. Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L. & Song, J. Correction to: Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive care medicine* (2020). doi: 10.1007/s00134-020-06028-z
84. Favipiravir Combined With Tocilizumab in the Treatment of Corona Virus Disease 2019 - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04310228>. (Accessed: 13th April 2020)
85. Tocilizumab vs CRRT in Management of Cytokine Release Syndrome (CRS) in COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04306705>. (Accessed: 13th April 2020)
86. Huang, M. et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. *J. Mol. Cell Biol.* (2020). doi: 10.1093/jmcb/mjaa014
87. Chen, Z. et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020.03.22.20040758 (2020). doi: 10.1101/2020.03.22.20040758
88. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine for Treatment of COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04261517>. (Accessed: 13th April 2020)
89. Chen, C. et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv* 2020.03.17.20037432 (2020). doi: 10.1101/2020.03.17.20037432
90. Haffizulla, J. et al. Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet. Infect. Dis.* 14, 609–618 (2014).
91. Gamino-Arroyo, A. E. et al. Efficacy and Safety of Nitazoxanide in Addition to Standard of Care for the Treatment of Severe Acute Respiratory Illness. *Clin. Infect. Dis.* 69, 1903–1911 (2019).
92. Blaising, J., Polyak, S. J. & Pecheur, E.-I. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update. *Antiviral Res.* 107, 84–94 (2014).
93. Tang, N., Li, D., Wang, X. & Sun, Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 18, 844–847 (2020).
94. Xiong, T.-Y., Redwood, S., Prendergast, B. & Chen, M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur. Heart J.* (2020). doi: 10.1093/eurheartj/ehaa231
95. Thachil, J. The versatile heparin in COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* (2020). doi: 10.1111/jth.14821
96. Tang, N. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J. Thromb. Haemost.* (2020). doi: 10.1111/jth.14817
97. Camprubi-Rimblas, M. et al. Effects of nebulized anti-thrombin and heparin on inflammatory and coagulation alterations in an acute lung injury model in rats. *J. Thromb. Haemost.* 18, 571–583 (2020).
98. Gautret P, Lagiera JC, Parolaa P, Hoanga VT, Meddeba L, Mailheia M, 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* – In Press 17 March 2020. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
99. Molina JM 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). doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.006
100. 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 six-day follow up: an observational study. Preprint. https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID-IHU-2-1.pdf?fbclid=IwAR0-uBG8W7rsx0YxGUfILvwHr5uKs0VGyQEFqkhSL-0pk3IvyQ7BF_KAwE
101. Chen J et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)*. 2020;49(1). doi:10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03
102. Chen Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.03.22.20040758

Anexo 1

Tabela 4. Resumo dos estudos disponíveis até o momento sobre medicamentos avaliados para o tratamento de COVID-19.

Tratamento	Referência	País	Desenho/ Intervenção	Amostra	Desfecho Primário	Resultados
Antivirais- Inibidores de Protease						
Lopinavir/ Ritonavir	Deng L et al. J Inf 2020	China	Coorte retrospectiva Lopinavir/R 400/100 mg de 12/12 h + Arbidol 200mg de 8/8 h vs Lopinavir/R 400/100 mg de 12/12 h	33 pacientes Grupo terapia combinada usou menos corticóide (1/6,2%) vs grupo monoterapia (7/41,2%)	Clareamento do vírus Melhora/piora da PNM viral no D7 de tratamento	PCR nasofaringe negativo no D7 tratamento em (12/75%) no grupo terapia combinada e 6/35% na monoterapia. No D14 15/94% do grupo terapia combinada contra 9/53% tiveram PCR negativo. TC de tórax melhor em 11/69% na terapia combinada e 5/29% na monoterapia no D7 de tratamento.
Lopinavir/ Ritonavir	B et al. NEJM 2020	China	Ensaio clínico prospectivo, randomizado, controlado e aberto	199 pacientes Grupo suporte vs Grupo suporte + lopinavir/R 400/100 mg 12/12 h	Tempo de melhora clínica Status clínico (escala) no D7, D14 Mortalidade no D21 Duração da ventilação mecânica Duração da hospitalização Tempo tratamento/morte	Sem diferença nos desfechos estudados
Antivirais – Análogos da Adenosina						
Remdesivir	Grein J et al. NEJM , april 10, 2020	EUA	Coorte de pacientes graves COVID-19, baseado no uso compassivo de Remdesivir 200mg no dia 1 + 100mg/dia por 9 dias.	Pacientes COVID-19 confirmado com RT-PCR e um dos seguintes critérios: SatO ₂ ≤94% ar ambiente ou necessidade suplemento O ₂ Período de 25/jan a 07/mar de 2020	Seguimento em 28 dias, ou até alta ou óbito. Parâmetros: Progressão da necessidade de suporte oxigênio. Eventos adversos Proporção de melhora clínica Alta ou óbito	Total de 53 pacientes analisados: 68% melhora suporte respiratório 57% pacientes sob VM foram extubados 47% (25/53) obtiveram alta até o último seguimento 84% obtiveram melhora clínica até o D28 de acompanhamento; menor nos pacientes com VM e idosos (≥ 70 anos) 13% (7/53) morreram: 6/34 (18%) com VM vs 1/19 (5%) sem ventilação invasiva 60% cursaram com eventos adversos: aumento enzimas hepáticas, rash, diarréia, alteração função renal, hipotensão. 23% (12/53) apresentaram eventos adversos gra- ves: disfunção múltipla de órgãos, choque séptico, hipotensão, IRA, principalmente se sob VM
Análogos Nucleosídeo						
Favipiravir X Arbidol (Umifenovir)	Chen C. et al. 2020	China	Ensaio clínico randomizado 1:1 Favipiravir: 1600mg, 2x/dia no 1º. dia e 600mg 2x/dia a partir do 2º. dia Arbidol: 200mg 3 vezes por dia, por 7-10 dias	240 pacientes (120 em cada grupo)	Recuperação clínica (febre, frequência respiratória, saturação de oxigênio, e tosse) no D7 e ao final do tratamento.	Recuperação com 7 dias de tratamento: 61,21% com Favipiravir vs 51,67% com arbidol (p=0,01396). No grupo de pacientes não críticos, 71,43% com favipiravir X 55,86% com

						arbidol (p=0,0199). Duração da febre/tosse: 4/8 dias no Favipiravir X 7/10 dias no Arbidol (p<0,0001)
Anticorpos Monoclonais						
Soro de convalescentes	Zhang B et al. CHEST 2020	China	Série de casos	4 pacientes	Não há desfecho, pois é série de casos. Os 4 pacientes tratados eram graves e não apresentavam resposta a outros tratamentos.	Os 4 pacientes apresentaram melhora clínica após o uso do plasma. Três pacientes receberam alta hospitalar e 1 foi transferido para UTI não COVID para continuar diálise.
Soro de convalescentes	Shen C et al. JAMA 2020	China	Série de casos	5 pacientes	Não há desfecho, pois é série de casos. Os 5 pacientes tratados eram graves e não apresentavam resposta a outros tratamentos.	Os 5 pacientes apresentaram melhora clínica após receberem a transfusão (melhora da febre, melhora da relação PaO ₂ /FiO ₂) e melhora radiológica. Também foi observada queda na carga viral do SARS-CoV2
Antimáláricos						
Cloroquina (CQ)	Antimáláricos Huang M et al. JMBC 2020	China	Grupo CQ 500mg 2x/dia por 10 dias Grupo Lopinavir/Ritonovir (400mg/100mg 2x/dia por 10 dias)	22 pacientes Forma moderada Forma Grave (dispneia e hipoxemia)	Clareamento do vírus TC de tórax Tempo de hospitalização	Clareamento do vírus mais rápido grupo CQ D9 PCR (-) Grupo CQ 6 (60%) Grupo Lopinavir/Ritonovir 3 (25%) Grupo CQ: D14 Melhora TC (RR 2,21- IC 0.81-6.67) Alta hospitalar grupo CQ 100% e Lopinavir/ Ritonavir 50%
Cloroquina (CQ)	Borba MGS, et al. MedRxiv 2020	Brasil	Randomizado duplo-cego Grupo CQ oral ou sonda nasogástrica (600 mg 2x/dia por 10 dias ou total de 12g) Grupo CQ oral ou sonda nasogástrica (450mg/ dia 2x/dia no primeiro dia e depois 450mg/dia por 5 dias ou dose total 2.7g). Todos os pts receberam ceftriaxona e azitromicina e realizaram ECG basal e durante o tratamento.	81 pts Critério de inclusão: FR >24 ipm e ou FC>125 bpm e ou saturação 90% e ou choque com suspeita de COVID-19	Eventos adversos óbito em 24 dias duração da ventilação mecânica e da hospitalização Detecção do vírus D0 e D4	Sem diferença nos desfechos. Grupo CQ (dose alta) maior letalidade 17% 2 pts apresentaram taquicardia ventricular e óbito. 1 pt desenvolveu rabdomiólise Muitos pts não completaram 10 dias.
Hidroxicloroquina (HCQ)	Gautret P, et al. IJAA, 2020	França	Critério inclusão: idade >12 anos e PCR + para SARS-coronavirus-2 Exclusão: alergia HCQ, prolongamento QT, deficiência de G6DP, gravidas e puérperas Grupo HCQ (600mg/dia por 10 dias) vs Grupo HCQ (600mg/dia por 10 dias) + Azitromicina (500mg/1 dia e 200mg do 2 ao 5 dia) vs	22 pacientes com sintomas respiratórios alto 8 com sintomas respiratórios baixos (TC pneumonia) 6 assintomáticos	Grupo HCQ (N=20) (PCR negativo 70%) Grupo controle (N=16) (PCR negativo 12,5%) Grupo HCQ + Azitro (N=6) 100% PCR negativo Grupo HCQ (N=14) 57% PCR negativo Grupo Controle (N=16) 12.2% PCR negativo 6 (p<0.01)	

Grupo Controle (sem droga- pts que recusaram participar) PCR diário e nível sérico da HCQ					
Hidroxicloroquina (HCQ)	Molina et al. MMI 2020	França	Pacientes adultos com PCR+ HCQ (600mg/dia por 10 dias) + Azitomicina (500mg/1 dia e 200mg do 2 ao 5 dia) Dosagem sérica da HCQ	11 pacientes	Clareamento do vírus nasofaringe por PCR 5º e 6º dia
					1 óbito - 5 dia 1 paciente- alargamento QT (suspenso tratamento) PCR positivo no 5 dia: 8/10 pts (80% IC 49-94) Nível sérico HCQ: 678 ng/mL (variou 381-891 ng/mL)
Hidroxicloroquina (HCQ)	Guatret et al. MI 2020	França	Descritivo HCQ (200mg 3xdia dose diária de 600mg/ dia por 10 dias) + Azitomicina (500mg/1 dia e 200mg do 2 ao 5 dia) Dosagem sérica da HCQ Paciente Score News>5 mesmo esquema + ceftriaxona ECG antes tratamento e dois após início	80 pacientes	Clareamento vírus PCR D7 Cultura vírus D8 Uso oxigenoterapia e ou-Transferência para UTI após 3 dias tratamento
					Alta 65/80 (81%) pts 93% com baixo score NEWS 15% receberam oxigenoterapia 3 pts transferidos UTI 1 óbito pt 86 anos D7 80% PCR (-) D8 93% cultura viral (-)
Hidroxicloroquina (HCQ)	Chen et al. J ZU 2020	China	Randomização 1:1 Critério Inclusão: Pts PCR + Grupo HCQ (400mg/d por 5 dias) x Grupo Controle	30 pacientes	Clareamento do vírus nasofaringe por PCR 7º dia Tempo hospitalização Sintomas: febre
					Grupo HCQ N=13 (PCR (-) 86.7%) Grupo controle N=14 (PCR 9-) 93%) P>0.05 Sem diferença sintomas
Hidroxicloroquina (HCQ)	Chen et al. medRxiv 2020	China	Randomização 1:1 Critério Inclusão: Pts PCR + Pneumonia TC R SaO2/SPO2 >93% R PaO2/FIO2>300 Verificar o critério exclusão no Trial: retinopatia, arritmia, bloqueio, alteração hepática etc. Grupo HCQ (400mg/d por 5 dias) vs Grupo Controle	62 pacientes	D5 Sintomas Tempo para recuperação Achados radiológicos
					Sem diferença idade e gênero nos dois grupos Grupo HCQ; menor duração da febre (p=0.008) e tosse (p=0.0016) melhora pneumonia imagem TC tórax 25/31 (80%), p=0.048 Efeitos adversos 2 (6.4%) Grupo controle: Melhora da pneumonia imagem TC Torax 17/31 (54.8%) Efeitos adversos: 0
Anticoagulantes					
Heparina	Tang N et al. JTH 2020	China	Estudo retrospectivo. Validação escore "sepsis-induced coagulopathy" (SIC) e outros parâmetros de coagulação para identificação dos pacientes que se beneficiariam com terapia anticoagulante	449 pacientes com COVID-19 grave admitidos entre 1º jan-13 fev/2020. Análise retrospectiva de uso de heparina não fracionada ou de baixo peso molecular por ≥7 dias	Mortalidade em 28 dias 99/449 (22%) pacientes receberam heparina (94 enoxaparina-40-60 mg/dia e 05 heparina 10.000-15.000U/dia) por tempo ≥7 dias.; 97/449 (21,6%) tinham SIC ≥4 por ocasião da classificação como graves Em torno do 28º dia de evolução, 315 (70,2%)

Antitrombina e/ ou heparina ou heparina	Camprubí-Rimblas M et al. JTH 2020	Espanha	Estudo experimental com objetivo de estudar os efeitos da nebulização com antitrombina III (AT)associada ou não à heparina em um modelo animal de lesão pulmonar aguda.	Injúria pulmonar aguda induzida em ratos pela administração de ácido clorídrico e lipopolisacárideo. Antitrombina III apenas (500 UI/Kg) ou associada com heparina (1.000 UI/Kg) em nebulização (grupo intervenção) X grupo controle com nebulização + solução salina.	Avaliação dos fatores de coagulação e resposta inflamatória pulmonar.	sobreviventes X 134 (29,8%) óbitos. Não houve diferença na mortalidade em 28 dias entre os usuários e não usuários de heparina (30,3% X 29,7%; P=0,910). Na estratificação do escore SIC e resultado D-dímero, a mortalidade em 28 dias para pacientes que usaram heparina e com escore SIC ≥ 4 foi mais baixa (40% X 64,2% (P=0,029) quando comparado com SIC <4. Na estratificação por D-dímero, a mortalidade dentre os usuários de heparina não se alterou. Entretanto, no grupo sem uso de heparina, a mortalidade aumentou com elevação do D-dímero. Valor D-dímero $>3,0$ ug/ml mostrou 20% de redução na mortalidade com heparina (32,8% X 52,4%; (P=0,017). A terapia anticoagulante (principalmente com heparina de baixo peso molecular) pode beneficiar populações selecionadas de pacientes COVID-19, como aqueles que preenchem critério SIC ≥ 4 ou com D-dímero significativamente elevado