

# BMJ Best Practice

## Doença do coronavírus 2019 (COVID-19)

Direto à informação necessária no ponto de atendimento



Última atualização: Sep 18, 2020

# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	10
Classificação	12
<b>Prevenção</b>	<b>14</b>
Prevenção primária	14
Rastreamento	20
Prevenção secundária	21
<b>Diagnóstico</b>	<b>22</b>
Caso clínico	22
Abordagem passo a passo do diagnóstico	22
Fatores de risco	35
Anamnese e exame físico	44
Exames diagnóstico	48
Diagnóstico diferencial	56
Critérios de diagnóstico	60
<b>Tratamento</b>	<b>61</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	61
Visão geral do tratamento	77
Opções de tratamento	80
Novidades	105
<b>Acompanhamento</b>	<b>112</b>
Recomendações	112
Complicações	115
Prognóstico	124
<b>Diretrizes</b>	<b>130</b>
Diretrizes de diagnóstico	130
Diretrizes de tratamento	134
<b>Recursos online</b>	<b>142</b>
<b>Referências</b>	<b>146</b>
<b>Imagens</b>	<b>209</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>211</b>

## Resumo

- ◇ A doença do coronavírus 2019 (COVID-19) é uma doença respiratória aguda infecciosa causada por um novo coronavírus. Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi informada de casos de pneumonia de etiologia microbiana desconhecida associados à cidade de Wuhan, província de Hubei, China. Posteriormente a OMS anunciou que um novo coronavírus foi detectado em amostras obtidas desses pacientes. Desde então, a epidemia escalou e se disseminou pelo mundo com rapidez, e a OMS declarou emergência de saúde pública de importância internacional pela primeira vez em 30 de janeiro de 2020, e declarou formalmente a existência de uma pandemia em 11 de março de 2020. Há pesquisas e ensaios clínicos em andamento para a obtenção de informações sobre o vírus, sua origem, a forma como ele afeta os seres humanos e seu tratamento.

---

- ◇ Mais de 30.1 milhões de casos de COVID-19 já foram relatados mundialmente, com mais de 20.5 milhões de casos recuperados até o momento e aproximadamente 946,000 mortes de acordo com os dados compilados pelo Centro de Ciência e Engenharia de Sistemas da Universidade Johns Hopkins. Os EUA têm o maior número de infecções e mortes relatadas no mundo. A Índia tem o segundo maior número de casos relatados, seguida por Brasil, Rússia, Peru, Colômbia, México, África do Sul e Espanha.

---

- ◇ Johns Hopkins University: coronavirus COVID-19 global cases <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

---

- ◇ Este tópico é baseado nas melhores evidências disponíveis atualmente, mas, como se trata de uma situação em rápida evolução, as evidências são limitadas e algumas recomendações podem se basear em relatos de casos, estudos observacionais e análises retrospectivas, bem como em ensaios clínicos randomizados e controlados e diretrizes.

---

- ◇ Ouça nossos podcasts sobre a COVID-19. Os podcasts apresentam os editores do Best Practice falando sobre os mais recentes desenvolvimentos nas orientações sobre a COVID-19.

---

- ◇ BMJ talk medicine podcast: Covid-19 update <https://soundcloud.com/bmjpodcasts/sets/bmj-best-practice-clinical>

## Definição

Uma infecção respiratória aguda potencialmente grave causada pelo novo coronavírus causador de síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2).[1] Geralmente, o quadro clínico é similar ao de uma infecção respiratória e a gravidade dos sintomas varia de um resfriado comum leve a uma pneumonia viral grave, que leva a uma síndrome de desconforto respiratório agudo potencialmente fatal. Os sintomas característicos incluem febre, tosse e dispneia, embora alguns pacientes possam ser assintomáticos. As complicações da doença grave incluem, entre outras, insuficiência de múltiplos órgãos, choque séptico e coágulos sanguíneos.

## Epidemiologia

### Adultos

- Na China, 87% dos casos confirmados tinham entre 30 e 79 anos e 3% tinham 80 anos ou mais. Aproximadamente 51% dos pacientes foram do sexo masculino.[14]
- Na Itália, a idade mediana e a prevalência de comorbidades foram maiores em comparação com a China.[15]
- No Reino Unido, a idade mediana dos pacientes foi 73 anos e os homens representavam 60% das internações em um estudo prospectivo de coorte observacional com mais de 20,000 pacientes hospitalizados.[16]
- Nos EUA, os pacientes mais idosos (com idade  $\geq 65$  anos) representaram 31% de todos os casos, 45% das internações, 53% das internações em unidades de terapia intensiva e 80% das mortes, com a maior incidência de desfechos graves nos pacientes com idade  $\geq 85$  anos.[17]

### Crianças

- As crianças têm menor probabilidade de serem afetadas que os adultos, e representam uma pequena proporção dos casos confirmados dependendo da localização geográfica:[14] [18] [19] [20] [21] [22] [23]
  - China: 2.1% (idade mediana de 7 anos)
  - Itália: 1.2% (idade mediana de 4 a 5 anos; maior no sexo masculino, mas sem significância estatística)
  - Espanha: 0.8% (idade mediana de 3 anos)
  - EUA: 10% (ou 729 casos por 100,000 crianças na população) até 10 de setembro.
  - [American Academy of Pediatrics: children and COVID-19 – state-level data report]
- No Reino Unido, um estudo de coorte observacional prospectivo revelou que as crianças e os adultos jovens representaram 0.9% de todos os pacientes hospitalizados na época. A idade mediana das crianças internadas em hospitais foi de 4.6 anos, 56% foram do sexo masculino, 35% tinham menos de 12 meses de idade e 42% tinham pelo menos uma comorbidade. Em termos de etnia, 57% eram brancos, 12% eram sul-asiáticos e 10% eram negros. A idade inferior a 1 mês, as idades de 10 a 14 anos e raça negra foram fatores de risco para a internação em cuidados intensivos.[24]
- A maioria dos casos ocorrem em agrupamentos familiares ou em crianças com história de contato próximo com um paciente infectado.[25] Parece que as crianças geralmente não transmitem o vírus aos contactantes domiciliares.[26] Ao contrário dos adultos, as crianças não parecem estar em maior risco para doença grave com base na idade ou no sexo.[27]

## Gestantes

- Uma metanálise de mais de 2500 gestantes com COVID-19 confirmada revelou que 73.9% das mulheres estavam no terceiro trimestre; 50.8% eram negras, asiáticas ou de grupos étnicos minoritários; 38.2% eram obesas; e 32.5% apresentavam comorbidades crônicas.[28]
- No Reino Unido, a incidência estimada de internação hospitalar por infecção confirmada pelo coronavírus causador de síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) na gravidez é de 4.9 por 1000 nascimentos. A maioria das mulheres estava no segundo ou terceiro trimestre. Dessas pacientes, 41% tinham 35 anos ou mais, 56% eram de minorias étnicas ou negras, 69% apresentavam sobrepeso ou obesidade e 34% apresentavam comorbidades preexistentes.[29]
- Nos EUA, de acordo com uma análise de 8200 gestantes infectadas, as gestantes hispânicas e negras não hispânicas parecem ser afetadas de forma desproporcional durante a gravidez.[30]

## Profissionais da saúde

- A proporção global de profissionais da saúde com teste positivo para SARS-CoV-2 entre todos os pacientes com COVID-19 em uma revisão sistemática e metanálise continuada foi de 11% pela reação em cadeia da polimerase e 7% pelo rastreamento de anticorpos. Os profissionais da saúde afetados com mais frequência foram os enfermeiros. Apenas 5% dos profissionais da saúde desenvolveram a doença grave, e 0.5% morreram.[31] A incidência de doença grave ou crítica e a mortalidade em profissionais da saúde foram menores que a incidência de doença grave ou crítica e a mortalidade em todos os pacientes.[32]
- As taxas de infecção em profissionais da saúde variam de acordo com a localidade:[32] [33] [34]
  - EUA - 18%
  - Reino Unido - 10%
  - Itália - 9%
  - Holanda - 6%
  - China - 4.2%.
- A maioria dos profissionais da saúde com COVID-19 relatou contato no cenário de serviços de saúde. Em um estudo com mais de 9000 casos relatados em profissionais da saúde nos EUA, 55% tiveram contato apenas em cenários de serviços de saúde, 27% apenas em casa, 13% apenas na comunidade e 5% em mais de um ambiente.[35]

## Recursos

- [\[WHO: coronavirus disease \(COVID-19\) emergency dashboard\]](#)
- [\[WHO: coronavirus disease \(COVID-2019\) weekly epidemiological updates\]](#)
- [\[CDC: COVIDView\]](#)

# Etiologia

## Virologia

- A síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 (SARS-CoV-2) é um betacoronavírus antes desconhecido, que foi descoberto em amostras de lavagem broncoalveolar obtida nos núcleos de pacientes com pneumonia de causa desconhecida na cidade de Wuhan, província de Hubei, China, em dezembro de 2019.[36]

- Os coronavírus constituem uma grande família de vírus de RNA envelopados, inclusive alguns que causam doenças em humanos (por exemplo, resfriado comum, síndrome respiratória aguda grave [SARS], síndrome respiratória do Oriente Médio [MERS]) e outros que circulam entre mamíferos e aves. Raramente, os coronavírus de animais podem se disseminar para humanos e, em seguida, se disseminam na população, como foi o caso da SARS e da MERS.
- SARS-CoV-2 pertence ao subgênero Sarbecovirus da família Coronaviridae e é o sétimo coronavírus a infectar seres humanos. Descobriu-se que o vírus é similar aos coronavírus do tipo SARS de morcegos, mas é diferente do SARS-CoV e do MERS-CoV.[37] [38] O genoma completo foi determinado e publicado no GenBank. [GenBank]
- Um estudo preliminar sugere que há dois tipos (ou cepas) principais do vírus SARS-CoV-2 na China, denominados L e S. O tipo L é mais prevalente durante os estágios iniciais do surto na cidade de Wuhan e pode ser mais agressivo (embora essa informação seja meramente especulativa), mas sua frequência diminuiu desde o início de janeiro. A relevância desse achado é desconhecida no momento, e são necessárias mais pesquisas.[39] Pacientes em Cingapura infectados com uma variante do SARS-CoV-2 com uma deleção de 382 nucleotídeos pareceram ter uma evolução mais leve em comparação com aqueles infectados com um vírus de tipo selvagem.[40]

## [Fig-1]

## Origem do vírus

- A maioria dos pacientes no estágio inicial desse surto relatou uma relação com o Mercado de peixe de Huanan no Sul da China, um mercado de animais vivos ou "úmido", o que sugere que o vírus tenha origem zoonótica.[4] [5] [41]
- Embora os potenciais reservatórios animais e hospedeiros intermediários sejam desconhecidos, estudos sugerem que podem derivar de um vírus recombinante entre o coronavírus do morcego e um coronavírus de origem desconhecida; no entanto, isso ainda não foi confirmado.[37] [38] [42] [43] Sugeriu-se que os pangolins são os hospedeiros intermediários, pois foram observados como um reservatório natural de coronavírus do tipo SARS-CoV-2.[44] [45] Mais de 5 meses após o surto inicial, o vírus ainda não foi identificado em um hospedeiro animal.[46]

## Dinâmica da transmissão

- Uma avaliação inicial da dinâmica de transmissão nos primeiros 425 casos confirmados constatou que 55% dos casos antes de 01 de janeiro de 2020 foram associados ao Mercado de Peixe do Sul da China de Huanan; por outro lado, apenas 8.6% dos casos após essa data foram associados ao mercado. Isso confirma que a disseminação entre pessoas ocorreu entre contatos próximos desde meados de dezembro de 2019, incluído infecções em profissionais da saúde.[41]
- As evidências disponíveis sugerem que a transmissão entre pessoas ocorre principalmente por meio de contato direto, indireto ou próximo com pessoas infectadas por meio de secreções infectadas, como saliva e secreções respiratórias, ou por gotículas respiratórias, que são expelidas quando uma pessoa infectada tosse, espirra, fala ou canta. A transmissão via fômites também parece ser provável. A transmissão pelo ar pode ocorrer nos ambientes de assistência médica durante procedimentos que geram aerossóis. Existem alguns relatos de surtos que sugerem que a transmissão por aerossóis é possível na comunidade; no entanto, esses relatórios são relacionados a espaços lotados com pouca ventilação (por exemplo, restaurantes, práticas de coral, aulas de ginástica) e uma investigação detalhada desses grupos sugere que a transmissão por gotículas e fômites também pode explicar a transmissão nesses relatos. São necessárias pesquisas adicionais.[47]

- Relatórios preliminares sugeriram que o número básico de reprodução ( $R_0$ ), o número de pessoas que adquirem a infecção de uma pessoa infectada, foi estimado entre 2.2 e 3.3.[41] [48] [49] No entanto, o  $R_0$  pode realmente ser menor à luz das medidas de distanciamento social que têm sido instituídas.[50]
- Verificou-se que o vírus é mais estável no plástico e no aço inoxidável (até 72 horas) em comparação com o cobre (até 4 horas) e o papelão (até 24 horas).[51] Em serviços de saúde, o vírus é amplamente distribuído no ar e nas superfícies dos objetos (por exemplo, assoalhos, latas de lixo, corrimãos de leitos e mouses de computador) nas enfermarias gerais e nas unidades de terapia intensiva, com maior risco de contaminação na unidade de terapia intensiva.[52] Embora o RNA viral tenha sido detectado em superfícies e amostras de ar em vários ambientes de assistência aguda à saúde, nenhum vírus foi cultivado a partir dessas amostras, indicando que a deposição pode refletir um RNA viral não viável.[53]
- A eliminação de partículas virais em amostras fecais foi confirmada. A taxa de detecção combinada de RNA do SARS-CoV-2 fecal nos pacientes com COVID-19 é de aproximadamente 51%, com 64% das amostras permanecendo positivas por uma média de 12.5 dias (até 33 dias no máximo) após as amostras respiratórias terem se tornado negativas.[54] Embora a transmissão fecal-oral (ou transmissão respiratória através de fezes aerossolizadas) seja plausível, há evidências circunstanciais limitadas para embasar isso.[55]
- A contribuição para a transmissão pela presença do vírus em outros fluidos corporais é desconhecida; no entanto, o vírus já foi detectado no sangue, no líquido cefalorraquidiano, no líquido pericárdico, no líquido pleural, no tecido placentário, na urina, no sêmen, na saliva, nas lágrimas e nas secreções conjuntivais.[56] [57] [58] [59] [60] [61] [62] [63] [64] [65] A presença de vírus ou de componentes virais nesses fluidos ou a liberação de RNA viral não são necessariamente equivalentes à infectividade. Ainda não foi relatada infecção transmitida sexualmente.[63] O vírus SARS-CoV-2 foi detectado na orelha média e no processo mastoide em um pequeno número de pacientes.[66]
- A transmissão nosocomial foi relatada em 44% dos pacientes em uma revisão; no entanto, esta revisão foi limitada a séries de casos conduzidas no início do surto em Wuhan, antes da instituição das medidas de prevenção e controle de infecção apropriadas.[67] A taxa de infecção nosocomial em um grande hospital escola de Londres foi de cerca de 15% durante o pico do surto, com uma taxa de letalidade de casos de 36% para esta coorte.[68] Relatórios mais recentes de profissionais da saúde expostos a casos índice (não na presença de procedimentos geradores de aerossóis) encontraram pouca ou nenhuma transmissão nosocomial quando foram usadas precauções contra contato e gotículas.[47] [69]
- A transmissão generalizada foi relatada em unidades de cuidados de longa permanência, em abrigos, em prisões e em navios de cruzeiro (19% dos 3700 passageiros e tripulantes foram infectados a bordo do Diamond Princess).[70] [71] [72] [73] [74] [75] Uma alta taxa de transmissão foi relatada em trabalhadores de instalações de processamento de carnes e aves, provavelmente devido ao ambiente de trabalho (por exemplo, baixas temperaturas, superfícies metálicas) e um ambiente de trabalho em proximidade.[76] Vários surtos têm sido relatados.[77] [78] [79] [80] Faltam evidências sobre a transmissão no ambiente escolar.[81]
- Foram relatados conjuntos de casos originados em reuniões familiares, acampamentos noturnos de jovens, casamentos, práticas de coral, aulas de ginástica, reuniões religiosas e igrejas.[82] [83] [84] [85] [86] [87] [88] Intervenções não farmacológicas (por exemplo, quarentena na chegada, distanciamento social, coberturas de pano para o rosto, isolamento rápido) podem limitar a incidência e a disseminação em ambientes de congregação, de acordo com um estudo realizado em uma base da força aérea dos EUA.[89]
- A taxa de ataque secundário entre todos os contatos próximos é de aproximadamente 0.45% a 3.7%. A taxa de ataque secundário entre membros de uma mesma família é maior e varia de 4.6%

a 30%.<sup>[90] [91] [92] [93] [94]</sup> A taxa de ataques secundários é maior nos contatos conjugais do caso índice. A taxa caiu para 0% em um estudo em que os pacientes índice estiveram em quarentena por conta própria desde o início dos sintomas.<sup>[93]</sup> A taxa de ataques secundários nas crianças é menor em comparação com os adultos. Em um estudo, a taxa de ataques secundários em crianças foi de 6.1%; crianças com idade <5 anos apresentaram taxas mais baixas de infecção (1.3%) em comparação com crianças mais velhas após a exposição a um membro infectado da família. O risco de infecção secundária nas crianças foi maior se o caso índice doméstico tiver sido a mãe.<sup>[95]</sup> A taxa de ataque secundário em crianças expostas a um caso positivo em um ambiente de creche ou escola foi de 1.2% em um estudo.<sup>[96]</sup> A taxa de ataque secundário aumenta com a gravidade do caso índice (ou seja, 0.3% para casos assintomáticos a 6.2% para casos graves/críticos).<sup>[94]</sup>

#### Transmissão sintomática

- A transmissão ocorre principalmente de pessoas sintomáticas para outras pessoas por contato próximo através de gotículas respiratórias, contato direto com pessoas infectadas ou contato com objetos e superfícies contaminados.<sup>[2]</sup>

#### Transmissão pré-sintomática

- O período de incubação é estimado entre 1 e 14 dias, com mediana de 5 a 6 dias. Alguns pacientes podem ser contagiosos durante o período de incubação, geralmente 1 a 3 dias antes do início dos sintomas. A transmissão pré-sintomática ainda exige que o vírus seja disseminado por gotículas infecciosas ou pelo contato direto ou indireto com fluidos corporais de uma pessoa infectada.<sup>[2] [97]</sup>
- A transmissão pré-sintomática foi relatada em 12.6% dos casos na China.<sup>[98]</sup> Um estudo realizado em Cingapura identificou 6.4% dos pacientes em sete grupos de casos em que a transmissão pré-sintomática provavelmente ocorreu 1 a 3 dias antes do início dos sintomas.<sup>[99]</sup>
- A taxa geral de ataques secundários para contatos próximos de pessoas pré-sintomáticas é de aproximadamente 3.3%, com uma taxa de 16.1% para contactantes domiciliares, 1.1% para contatos sociais e 0% para contatos profissionais.<sup>[100]</sup>

#### Transmissão assintomática

- Um caso assintomático é um caso confirmado por exame laboratorial que não desenvolve sintomas. A transmissão a partir de um caso assintomático é bastante improvável. Há alguma evidência de que a disseminação a partir de portadores assintomáticos é possível, embora se pense que a transmissão seja maior quando as pessoas estão sintomáticas (especialmente à época do início dos sintomas).<sup>[101] [102] [103] [104] [105] [106] [107]</sup> Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), indivíduos assintomáticos têm muito menos probabilidade de transmitir o vírus do que aqueles que desenvolvem sintomas.<sup>[108]</sup> Um caso de um paciente assintomático com 455 contatos constatou que nenhum dos contatos (que incluíram outros pacientes, familiares e profissionais da saúde) foi infectado.<sup>[109]</sup> A maioria das pessoas infectadas assintomáticas permaneceu assintomática durante todo o curso da infecção em um estudo de coorte.<sup>[110]</sup> Outro pequeno estudo de coorte retrospectivo não encontrou evidências de transmissão assintomática de nove portadores para qualquer contato próximo durante uma média de 85 dias.<sup>[111]</sup> A taxa de ataque secundário para pessoas assintomáticas foi de 0.3% em um estudo com 3410 contatos próximos de 391 casos índice. Isso apoia a visão da OMS de que os casos assintomáticos não foram os principais impulsionadores da dinâmica geral da epidemia.<sup>[94]</sup> Apesar dos dados tranquilizadores, existem algumas evidências limitadas para a suspeita de transmissão assintomática.<sup>[112]</sup>
- Estimar a prevalência dos casos assintomáticos na população é difícil. Uma metanálise de mais de 50,000 pacientes constatou que aproximadamente 15.6% dos pacientes confirmados com COVID-19



são assintomáticos, e quase metade desses pacientes desenvolverá sintomas posteriormente. As crianças têm maior probabilidade de apresentar uma infecção assintomática.[113] Estudos com um grande tamanho de amostra (>1000) estimam que 1.2% a 12.9% das pessoas que contraem COVID-19 provavelmente são assintomáticas.[114] Até agora, a melhor evidência vem do navio de cruzeiro Diamond Princess, que foi colocado em quarentena com todos os passageiros e tripulantes sendo repetidamente testados e estritamente monitorados. Um estudo de modelagem constatou que aproximadamente 700 pessoas com infecção confirmada (18%) foram assintomáticas.[115] No entanto, um estudo japonês com cidadãos evacuados da cidade de Wuhan estima que a taxa seja mais próxima de 31%.[116] Os dados iniciais de uma vila isolada de 3000 pessoas na Itália estimam que esse número seja maior, de 50% a 75%.[117] Outros estudos variaram de 4% a 80%.[118] Uma revisão narrativa de 16 coortes constatou que a taxa de infecção assintomática pode ser de 40% a 45%.[119]

- Dados de uma unidade de cuidados de longa permanência nos EUA constataram que 30% dos pacientes com resultados positivos nos testes estavam assintomáticos (ou pré-sintomáticos) no dia do teste.[120] Em uma instituição de longa permanência qualificada, 64% dos residentes tiveram resultado positivo 3 dias após um residente ter tido resultado positivo; 56% dos residentes com resultados positivos e que participaram de pesquisas de prevalência pontual estavam assintomáticos no momento do teste, embora a maioria tenha desenvolvido sintomas.[121]
- A transmissão assintomática proveniente de profissionais da saúde pode ser uma fonte de transmissão. Entre 249 profissionais da saúde que trabalharam em unidades hospitalares com pacientes com COVID-19 por 1 mês, 7.6% apresentaram resultado positivo para anticorpos contra SARS-CoV-2; no entanto, apenas 58% das pessoas com sorologia positiva relataram sintomas de uma doença viral prévia.[122] Um estudo transversal realizado com quase 2800 profissionais da saúde constatou que 5.4% dos profissionais da saúde assintomáticos expostos à COVID-19 tiveram testes positivos, comparados a 0.6% dos profissionais da saúde assintomáticos não expostos à COVID-19.[123]
- A transmissão assintomática (ou paucissintomática) foi relatada em grupos familiares.[124]
- A proporção de casos assintomáticos em crianças foi considerada significativa, com a proporção combinada de infecções assintomáticas em crianças estimada em cerca de 40%.[125] [126] No entanto, dados recentes não parecem apoiar a hipótese de que as crianças apresentam alto risco de portarem a infecção por SARS-CoV-2 de forma assintomática em comparação com os adultos. Em um estudo, a taxa de infecção assintomática nas crianças foi de 1% em comparação com 9% nos adultos.[127] Há um relato de caso de uma criança assintomática que não transmitiu a doença a 172 contatos próximos, apesar de ter tido interações escolares próximas. Isso sugere que pode haver dinâmicas de transmissão diferentes entre as crianças.[128]

#### Eventos de super-disseminação

- Foram relatados vários eventos de super-disseminação com a COVID-19. Esses eventos estão associados ao crescimento explosivo no início de um surto e à transmissão sustentada em estágios posteriores.[129]
- "Super disseminadores" podem transmitir a infecção para um grande número de pessoas, inclusive para profissionais da saúde. Esse fenômeno está bem documentado para infecções como síndrome respiratória aguda grave (SARS), infecção pelo vírus Ebola e MERS.[130] [131]
- Alguns desses indivíduos também são superconcentradores do vírus, mas os motivos por trás dos eventos de supertransmissão costumam ser mais complexos que a eliminação de partículas virais em excesso e podem incluir uma variedade de fatores ambientais e comportamentais.[130]

#### Transmissão perinatal

- A transmissão vertical é possível, mas parece ocorrer em uma minoria dos casos (3.2%) no terceiro trimestre.[132] Foram relatadas suspeitas de transmissão intrauterina e de transmissão transplacentária.[133] [134] A taxa de infecção não é maior quando o bebê nasce via parto natural, é amamentado ou o contato com a mãe é permitido.[135]
- Atualmente, não há evidências de transmissão através do leite materno.[136] Fragmentos virais foram detectados no leite materno, mas o significado disso é desconhecido.[137] [138] [139] Um estudo com 18 mulheres com COVID-19 que estavam amamentando revelou que, embora a reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) tenha detectado o RNA do SARS-CoV-2 em uma amostra, a cultura para detectar o vírus competente para replicação foi negativa. Isso sugere que a transmissão pelo leite materno é improvável.[140]
- A transmissão perinatal é improvável, se forem tomadas as precauções de higiene adequadas. Em um estudo com 1481 partos, 8% das mães tiveram testes positivos para SARS-CoV-2. Aproximadamente 83% dos neonatos ficaram no mesmo quarto que a mãe e foram amamentados. Todos os neonatos submetidos a testes de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) com 5 a 7 dias e 14 dias de vida tiveram testagem negativa para SARS-CoV-2.[141]

### Carga viral e disseminação

- Foram detectadas cargas virais altas em swabs de nariz e garganta logo após o início dos sintomas, e acredita-se que o padrão de eliminação de partículas virais seja similar ao dos pacientes com gripe (influenza). Constatou-se que um paciente assintomático tem carga viral similar quando comparado a pacientes sintomáticos.[142] [143] A alta carga viral inicial pode estar associada a doença mais grave e a risco de progressão da doença.[144]
- A disseminação de partículas virais a partir da faringe é alta durante a primeira semana de sintomas, quando os sintomas são leves ou prodrômicos, atingindo a intensidade máxima no dia 4. Isso sugere replicação viral ativa nos tecidos do trato respiratório superior.[145]
- A duração mediana da eliminação de partículas virais foi estimada entre 8 e 20 dias após a remissão dos sintomas. No entanto, o vírus foi detectado por até 60 dias em várias amostras e por 104 dias em uma gestante.[146] [147] [148] [149] [150] [151] [152] A eliminação de partículas virais continuou até o óbito nos não sobreviventes.[146] A duração da disseminação de partículas virais foi maior nos pacientes sintomáticos em comparação com pacientes assintomáticos (25.2 dias contra 22.6 dias).[153] A duração mediana da eliminação de partículas virais foi menor na doença leve em comparação com a doença grave (14 dias contra 21 dias).[154]
- O tempo mediano do primeiro teste positivo até a depuração viral (primeira reação em cadeia da polimerase em swab nasofaríngeo negativa) foi de 30 dias em um estudo de corte prospectivo de base populacional na Itália. O tempo mediano desde o início dos sintomas até a depuração viral foi de 36 dias.[155]
- Os fatores associados à eliminação de partículas virais prolongada incluem sexo masculino, idade avançada, hipertensão comórbida, atraso na internação hospitalar após o início dos sintomas ou doença grave à internação e uso de ventilação mecânica invasiva ou corticosteroides.[156]
- Não há evidências convincentes de que a duração da eliminação de partículas virais se correlacione com a duração da infectividade.[157]

## Fisiopatologia

A fisiopatologia da COVID-19 não está totalmente esclarecida; no entanto, foi confirmado que o vírus da síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 (SARS-CoV-2) se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2) em humanos, o que sugere uma patogênese semelhante à SARS.[38]

[158] Uma característica estrutural particular do domínio de ligação ao receptor da glicoproteína Spike do SARS-CoV-2 (responsável pela penetração do vírus nas células hospedeiras) confere uma afinidade de ligação potencialmente maior para a ECA2 nas células hospedeiras, em comparação ao SARS-CoV.[159] Evidências mecanicistas de outros coronavírus sugerem que o SARS-CoV-2 pode fazer a downregulation do ECA2, causando um acúmulo excessivo tóxico da angiotensina-II no plasma, o que pode induzir síndrome do desconforto respiratório agudo e miocardite fulminante.[160] [161]

Com base em uma análise de conjuntos de dados de sequenciamento do RNA de células únicas derivados dos principais sistemas fisiológicos humanos, os órgãos considerados mais vulneráveis à infecção por SARS-CoV-2 devido aos seus níveis de expressão de ACE2 incluem os pulmões, o coração, o esôfago, os rins, a bexiga e o íleo.[162] Isso pode explicar as manifestações extrapulmonares associadas à infecção. Uma menor expressão de ECA2 no epitélio nasal de crianças com idade <10 anos, em comparação com adultos, pode explicar por que a COVID-19 é menos prevalente nas crianças; no entanto, pesquisas adicionais sobre isso são necessárias.[163]

O vírus utiliza a serino-protease transmembrana 2 (TMPRSS2) do hospedeiro para a iniciação da proteína S e a fusão do vírus com as membranas celulares do hospedeiro.[164] Uma maior expressão de TMPRSS2 foi observada no epitélio nasal de negros em comparação com asiáticos, latinos, brancos e pessoas de raças/etnias mistas, o que pode ser um fator contribuinte para a maior carga de infecção entre negros.[165] Um sítio de clivagem semelhante ao furin foi identificado na proteína de pico do vírus; isso não existe em outros coronavírus similares à SARS.[166]

Estudos de autópsia revelaram que pacientes que morreram de insuficiência respiratória apresentavam evidências de dano alveolar difuso exsudativo com congestão capilar maciça, frequentemente acompanhada de microtrombos. A formação de membrana hialina e a hiperplasia atípica dos pneumócitos são comuns. Foi identificada obstrução da artéria pulmonar por material trombótico nos níveis macroscópico e microscópico. Os pacientes também apresentaram sinais de microangiopatia trombótica generalizada. Foi observada lesão endotelial grave associada à presença de vírus intracelular e rompimento de membranas celulares. Os outros achados incluem broncopneumonia, embolia pulmonar, hemorragia alveolar e vasculite. O crescimento significativo de novos vasos sanguíneos através da angiogênese intussusceptiva distingue a patologia pulmonar decorrente da COVID-19 da infecção por influenza grave.[167] [168] [169] [170] [171] [172]

O exame histopatológico de amostras cerebrais mostrou alterações hipóxicas, mas ausência de encefalite ou de outras alterações cerebrais específicas devidas ao vírus em um estudo de autópsia. O vírus foi detectado em baixos níveis no tecido cerebral.[173]

Em autópsias, o SARS-CoV-2 foi detectado com frequência no miocárdio.[174] O vírus, junto com alterações inflamatórias, foi relatado no tecido cardíaco de uma criança com síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica.[175]

Outros novos achados na autópsia incluem pancreatite, pericardite, microinfarto adrenal, mucormicose disseminada secundária e ativação da microglia cerebral.[176]

Existe uma hipótese de que a COVID-19 seja uma doença do endotélio.[177] [178] [179] A endotelopatia e a ativação plaquetária parecem ser características importantes da COVID-19 nos pacientes hospitalizados e provavelmente estão associadas a coagulopatia, doença crítica e morte.[180] A hiperviscosidade foi relatada nos pacientes. É conhecida por danificar o endotélio e é um fator de risco conhecido para trombose.

A ligação potencial entre a hiperviscosidade e as complicações trombóticas justificam investigações adicionais.[181]

Acredita-se que fatores genéricos influenciem na patogênese. Em uma série de casos de quatro pacientes do sexo masculino com doença grave, foram identificadas raras variantes putativas de perda de função do gene TLR7 do cromossomo X, e isso foi associado ao comprometimento da resposta mediada por interferonas.[182]

## Classificação

### Organização Mundial da Saúde: gravidade da COVID-19[2]

#### Doença leve

- Pacientes sintomáticos que atendem à definição de caso para COVID-19 sem evidência de hipóxia ou pneumonia.
- Os sintomas mais comuns incluem febre, tosse, fadiga, anorexia, dispneia e mialgia. Os outros sintomas inespecíficos incluem faringite, congestão nasal, cefaleia, diarreia, náuseas/vômitos e perda de olfato/paladar.
- As pessoas idosas e imunossuprimidas podem apresentar sintomas atípicos (por exemplo, fadiga, estado de alerta reduzido, mobilidade reduzida, diarreia, perda de apetite, delirium, ausência de febre).
- Os sintomas decorrentes de adaptações fisiológicas da gestação ou eventos adversos da gestação (por exemplo, dispneia, febre, sintomas gastrointestinais, fadiga) ou outras doenças (por exemplo, malária) podem se sobrepor aos sintomas da COVID-19.

#### Doença moderada

- Adolescente ou adulto: sinais clínicos de pneumonia (isto é, febre, tosse, dispneia, respiração acelerada), mas nenhum sinal de pneumonia grave, incluindo níveis de saturação de oxigênio no sangue ( $SpO_2$ )  $\geq 90\%$  em ar ambiente.
- Crianças: sinais clínicos de pneumonia não grave (ou seja, tosse ou dificuldade em respirar associada a respiração acelerada e/ou retração torácica) e ausência de sinais de pneumonia grave. A respiração acelerada é definida como:
  - <2 meses de idade:  $\geq 60$  respirações/minuto
  - 2 a 11 meses de idade:  $\geq 50$  respirações/minuto
  - 1 a 5 anos de idade:  $\geq 40$  respirações/minuto.
- Embora o diagnóstico possa ser feito por motivos clínicos, o exame de imagem torácico pode auxiliar no diagnóstico e identificar ou descartar complicações pulmonares.

#### Doença grave

- Adolescente ou adulto: sinais clínicos de pneumonia (isto é, febre, tosse, dispneia, respiração rápida) associados a um dos seguintes:
  - Frequência respiratória  $>30$  respirações/minuto
  - Dificuldade respiratória grave

- SpO<sub>2</sub> <90% em ar ambiente.
- Crianças: sinais clínicos de pneumonia (ou seja, tosse ou dificuldade para respirar) associados a pelo menos um dos seguintes:
  - Cianose central ou SpO<sub>2</sub> <90%
  - Desconforto respiratório grave (por exemplo, respiração acelerada, gemência, retração torácica muito grave)
  - Sinais gerais de perigo
  - Incapacidade de mamar ou beber, letargia ou inconsciência, ou convulsões.
- Embora o diagnóstico possa ser feito por motivos clínicos, o exame de imagem torácico pode auxiliar no diagnóstico e identificar ou descartar complicações pulmonares.

#### Doença crítica

- Presença de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), sepse ou choque séptico.
- As outras complicações incluem embolia pulmonar aguda, síndrome coronariana aguda, AVC agudo e delírium.

## National Institutes of Health: classificação clínica da COVID-19<sup>[3]</sup>

#### Infecção assintomática ou pré-sintomática

- Pessoas que têm um teste positivo para o coronavírus causador de síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), mas não apresentam sintomas.

#### Doença leve

- Pessoas que apresentam vários sinais e sintomas (por exemplo, febre, tosse, faringite, mal-estar, cefaleia, dor muscular) sem falta de ar, dispnéia ou exame de imagem anormal.

#### Doença moderada

- Pessoas que apresentam evidências de doença no trato respiratório inferior por avaliação clínica ou exame de imagem e uma saturação de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) >93% em ar ambiente ao nível do mar.

#### Doença grave

- Pessoas que têm frequência respiratória >30 respirações por minuto, SpO<sub>2</sub> ≤93% em ar ambiente ao nível do mar, razão entre pressão parcial arterial de oxigênio e fração de oxigênio inspirado (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) <300 ou infiltrações pulmonares >50%.

#### Doença crítica

- Pessoas com insuficiência respiratória, choque séptico e/ou disfunção de múltiplos órgãos.

## Prevenção primária

### Prevenção e controle de infecções para profissionais da saúde

- Sempre consulte os protocolos locais de prevenção e controle de infecções; aqui são detalhados somente os princípios básicos.
- Isole imediatamente todos os casos suspeitos ou confirmados em uma área separada dos demais pacientes. Coloque os pacientes em quartos individuais adequadamente ventilados, se possível. Quando quartos individuais não estiverem disponíveis, coloque todos os casos juntos no mesmo quarto e verifique se há pelo menos 1 metro (3 pés) entre os pacientes.[326]
- Implemente as precauções padrão a todo momento:[326]
  - Pratique a higiene respiratória e das mãos
  - Dê aos pacientes uma máscara médica para usar
  - Use equipamento de proteção individual apropriado
  - Pratique o manejo seguro de resíduos e a limpeza ambiental.
- Implemente precauções adicionais contra contato e gotículas antes de entrar em uma sala onde casos sejam admitidos:[326]
  - Use máscara médica, luvas, avental adequado e proteção ocular/facial (por exemplo, óculos de proteção ou escudo facial)
  - Utilize equipamentos de uso único ou descartáveis.
- Implemente precauções para transmissões pelo ar ao executar procedimentos geradores de aerossóis, incluindo a colocação de pacientes em uma sala de pressão negativa.[326]
  - Alguns países e organizações recomendam precauções contra a transmissão pelo ar para qualquer situação que envolva os cuidados de um paciente com COVID-19.
- Todos os espécimes coletados para investigações laboratoriais devem ser tratados como potencialmente infecciosos.[326]
- O equipamento de proteção individual adequado oferece aos profissionais da saúde um alto nível de proteção contra a COVID-19. Um estudo transversal de 420 profissionais da saúde em Wuhan com equipamento de proteção individual apropriado demonstrou que eles apresentaram resultado negativo para o vírus da síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 (SARS-CoV-2) em testes moleculares e sorológicos quando voltaram para casa, apesar de todos os participantes terem contato direto com pacientes com COVID-19 e terem realizado pelo menos um procedimento gerador de aerossol.[327] As máscaras cirúrgicas padrão são tão eficazes quanto as máscaras respiratórias para prevenir a infecção dos profissionais da saúde nos surtos de doenças respiratórias virais, como a gripe (influenza), mas não se sabe se isso se aplica à COVID-19.[328]
- Estão disponíveis orientações detalhadas sobre prevenção e controle de infecções:
  - [\[WHO: infection prevention and control during health care when coronavirus disease \(COVID-19\) is suspected or confirmed\]](#)
  - [\[CDC: interim infection prevention and control recommendations for healthcare personnel during the coronavirus disease 2019 \(COVID-19\) pandemic\]](#)
  - [\[BMJ: covid-19 – PPE guidance\]](#)

### Telemedicina para médicos de atenção primária

- É importante que os médicos da atenção primária evitem realizar pessoalmente a avaliação de pacientes com suspeita de COVID-19 na atenção primária, sempre que possível, para evitar a infecção.[329] A maioria dos pacientes pode ser tratada remotamente por consultas por telefone ou vídeo. Estão disponíveis algoritmos para a lida com esses pacientes:

- [\[BMJ: covid-19 in primary care \(UK\)\]](#)
- [\[BMJ: covid-19 – a remote assessment in primary care\]](#)

#### Medidas gerais de prevenção para o público em geral

- As pessoas devem ser aconselhadas a:[\[330\]](#) [\[331\]](#)
  - Lavar as mãos frequentemente com água e sabão por pelo menos 20 segundos ou usar um antisséptico para as mãos à base de álcool (que contém pelo menos 60% de álcool), especialmente depois de estar em um local público, assoar o nariz ou tossir/espirrar. Evitar tocar nos olhos, nariz e boca com as mãos não lavadas
  - Evitar o contato próximo com as pessoas (isto é, manter uma distância de pelo menos 1 metro [3 pés]), incluindo apertar as mãos, principalmente dos que estejam doentes, tenham febre ou estejam tossindo ou espirrando. Evitar ir a lugares lotados. É importante observar que as distâncias recomendadas diferem entre os países (por exemplo, 2 metros são recomendados nos EUA e no Reino Unido), e você deve consultar as orientações locais. No entanto, não há evidências para dar suporte a uma distância de 2 metros[\[332\]](#)
  - Praticar a higiene respiratória (ou seja, cobrir a boca e o nariz ao tossir ou espirrar, descartar lenços imediatamente em uma lixeira com tampa e lavar as mãos)
  - Procurar atendimento médico se apresentar febre, tosse e dificuldade para respirar, além de informar ao profissional da saúde seu histórico de viagens recentes e de contato com outras pessoas (viajantes ou casos suspeitos/confirmados)
  - Ficar em casa e se autoisolar se estiverem doentes, mesmo com sintomas leves, até se recuperarem (exceto para obter assistência médica)
  - Limpar e desinfetar diariamente as superfícies tocadas com frequência (por exemplo, interruptores de luz, maçanetas, bancadas, puxadores, telefones).
- [\[BMJ Learning: Covid-19 – handwashing technique and PPE videos\]](#)
- [\[WHO: coronavirus disease \(COVID-19\) advice for the public\]](#)
- [\[Centre for Evidence-Based Medicine: what is the evidence to support the 2-metre social distancing rule to reduce COVID-19 transmission?\]](#)

#### Máscaras para o público em geral

- As recomendações sobre o uso de máscaras faciais em contextos comunitários variam entre os países.[\[333\]](#) É obrigatório o uso de máscara em público em alguns países ou em determinadas situações, e as máscaras devem ser usadas em alguns países de acordo com os hábitos culturais locais. Consulte as orientações locais para obter mais informações.
- Não há evidências científicas diretas ou de alta qualidade para dar suporte ao uso generalizado de máscaras por pessoas saudáveis no contexto comunitário, e há riscos e benefícios que devem ser considerados.[\[108\]](#) [\[334\]](#) As evidências da eficácia da máscara na prevenção de infecções do trato respiratório são mais fortes nos cenários de assistência à saúde em comparação com os cenários comunitários; faltam evidências diretas sobre a eficácia comparativa na infecção por SARS-CoV-2.[\[335\]](#)
- A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que as pessoas com sintomas de COVID-19 usem uma máscara médica, se auto-isolem e procurem orientação médica o mais rapidamente possível. A OMS agora também incentiva o público em geral a usar máscaras médicas ou de pano em situações e ambientes específicos (por exemplo, áreas com transmissão generalizada conhecida ou suspeita e capacidade limitada ou inexistente de implementação de outras medidas de contenção, como distanciamento social, rastreamento de contatos e testes; contextos em que o distanciamento social não pode ser alcançado, particularmente em populações vulneráveis). Esta recomendação é baseada apenas em evidências observacionais.[\[108\]](#) A OMS não recomenda máscaras para a prevenção de COVID-19 no contexto comunitário em crianças menores de 5 anos de idade.[\[336\]](#)

- Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) recomendam que máscaras de pano caseiras podem ser usadas em locais públicos onde as medidas de distanciamento social sejam difíceis de manter (por exemplo, farmácias, supermercados), especialmente em áreas onde haja transmissão comunitária significativa.[337]
- O uso de uma máscara isoladamente é insuficiente para fornecer a proteção adequada, e ela deve ser usada em conjunto com outras medidas de prevenção e controle de infecções, como higiene frequente das mãos e distanciamento social. É importante lavar as mãos com água e sabão (ou um antisséptico à base de álcool) antes de se colocar uma máscara facial, e removê-la corretamente. As máscaras usadas devem ser descartadas de forma adequada.[108]
- Os possíveis danos e desvantagens do uso de máscaras incluem: aumento do risco potencial de auto-contaminação devido à manipulação da máscara facial e ao toque no rosto/olhos, ou quando máscaras não médicas não são trocadas quando molhadas ou sujas; cefaleia e/ou dificuldades respiratórias; lesões cutâneas faciais, dermatite irritativa ou agravamento de acne; desconforto; dificuldade em se comunicar; aceitação social e psicológica; falsa sensação de segurança; baixa adesão; questões de gerenciamento de resíduos; e dificuldades para pacientes com doenças respiratórias crônicas ou problemas respiratórios.[108] As máscaras também podem criar um habitat úmido, onde o vírus pode permanecer ativo e isso pode aumentar a carga viral no trato respiratório; uma respiração mais profunda causada pelo uso de máscara pode empurrar o vírus para dentro dos pulmões.[338]
- Em um estudo que comparou o uso de máscaras de pano com máscaras cirúrgicas em profissionais da saúde, as taxas de todos os desfechos de infecção foram mais altas no braço da máscara de pano, com a taxa de doenças influenza-símiles estatisticamente significativamente maior nesse grupo. A retenção de umidade, a reutilização das máscaras de pano e a filtração insuficiente podem resultar em um aumento do risco de infecção.[339] A filtração, o ajuste, a eficácia e o desempenho das máscaras de pano são inferiores às máscaras e respiradores médicos. A proteção pode ser aprimorada selecionando-se material apropriado, aumentando-se o número de camadas da máscara e usando-se máscaras com um design que ofereça filtração e um ajuste adequado.[340]
- [BMJ: facemasks for the prevention of infection in healthcare and community settings]
- [BMJ: analysis – face masks for the public during the covid-19 crisis]

#### Antissépticos para as mãos à base de álcool

- O CDC emitiu um aviso sobre antissépticos à base de álcool contendo metanol (que podem ser rotulados como contendo etanol). A intoxicação por metanol deve ser considerada nos pacientes que apresentem sinais e sintomas relevantes (por exemplo, cefaleia, visão comprometida, náuseas/vômitos, dor abdominal, perda de coordenação, diminuição do nível de consciência) que relatam ingestão de antisséptico para as mãos ou uso tópico repetido frequente. Foram relatados casos de cegueira permanente e morte.[341]
- O uso frequente de antissépticos para as mãos pode resultar em resistência microbiana. Ingestão acidental, especialmente por crianças, foi relatada.[342]

#### Triagem e quarentena

- As pessoas que viajam partindo de áreas com alto risco de infecção podem ser avaliadas por meio de questionários sobre sua viagem, contato com pessoas doentes, sintomas de infecção e/ou medição da temperatura. O rastreamento combinado de passageiros de companhias aéreas na saída de uma área afetada e na chegada a algum outro lugar foi relativamente ineficaz quando usado em outras infecções, como infecção pelo vírus Ebola, e foi desenvolvido de forma que não detecta até 50% dos casos de COVID-19, principalmente aqueles sem sintomas durante o período de incubação.[343] Foi relatado que os processos de rastreamento com base nos sintomas são ineficazes para detectar a infecção por SARS-CoV-2 em um pequeno número de pacientes que, posteriormente, apresentaram evidências de SARS-CoV-2 em swabs de garganta.[344]
- A quarentena forçada está sendo usada para isolar coortes facilmente identificáveis de pessoas com risco potencial de exposição recente (por exemplo, grupos evacuados de avião das áreas afetadas, pessoas retornando a seus países de origem antes do fechamento de fronteiras ou grupos em navios de cruzeiro com pessoas infectadas a bordo).[345] Os efeitos psicossociais da quarentena obrigatória podem ter repercussões de longa duração.[346] [347] Apesar das evidências limitadas, uma revisão Cochrane revelou que a quarentena é importante na redução do número de pessoas infectadas e



mortes, especialmente quando iniciada mais precocemente e quando usada em combinação com outras medidas de prevenção e controle.[348]

- Os viajantes que chegam ao Reino Unido devem se autoisolar por 14 dias, a menos que tenham viajado de um país isento. [[Public Health England: coronavirus \(COVID-19\) – how to self-isolate when you travel to the UK](#)]

#### Distanciamento social

- Muitos países implementaram medidas obrigatórias de distanciamento social para reduzir e retardar a transmissão (por exemplo, confinamento nas cidades, determinação de permanecer em casa, toque de recolher, fechamentos de atividades comerciais não essenciais, proibições de reuniões, fechamento de escolas e universidades, restrições e proibições de viagens, trabalho remoto, quarentena de viajantes/pessoas expostas).
- Embora as evidências para o distanciamento social devido à COVID-19 sejam limitadas, elas estão surgindo, e as melhores evidências disponíveis parecem dar suporte às medidas de distanciamento social para reduzir a transmissão e protelar a disseminação. O momento oportuno e a duração dessas medidas parecem ser críticos.[349] [350]
- Pesquisadores de Cingapura descobriram que as medidas de distanciamento social (isolamento de indivíduos infectados e quarentena familiar, fechamento de escolas e distanciamento do local de trabalho) diminuíram significativamente o número de infecções nos modelos de simulação.[351]
- [[Public Health England: staying alert and safe \(social distancing\)](#)]

#### Como proteger pessoas extremamente vulneráveis

- A proteção é uma medida usada para proteger pessoas vulneráveis (incluindo crianças) que correm um risco muito alto de doenças graves por causa da COVID-19 porque têm um problema de saúde subjacente. A proteção envolve minimizar todas as interações entre aqueles que são extremamente vulneráveis e outras pessoas para protegê-los de entrar em contato com o vírus.
- Os grupos extremamente vulneráveis incluem:[352]
  - receptores de transplantes de órgãos sólidos
  - Pessoas com cânceres específicos
  - Pessoas com doenças respiratórias graves (por exemplo, fibrose cística, asma grave ou DPOC grave)
  - Pessoas com doenças raras que aumentem significativamente o risco de infecções (por exemplo, anemia falciforme, imunodeficiência combinada grave)
  - Pessoas recebendo terapia imunossupressora suficiente para aumentar significativamente o risco de infecção
  - Gestantes com cardiopatia significativa (congenita ou adquirida)
  - Outras pessoas que também tenham sido classificadas como extremamente vulneráveis clinicamente com base no julgamento clínico e em uma avaliação de suas necessidades.
- O governo do Reino Unido recomendou a proteção para certos grupos de pessoas até 31 de julho, e interrompeu a proteção a partir de 1º de agosto. Recomendações para a proteção podem ser necessárias novamente se a transmissão na comunidade começar a aumentar de maneira significativa. A flexibilização das restrições de proteção não se aplica a pessoas extremamente vulneráveis que vivam em áreas que estejam sob confinamento local.[352] Consulte as orientações atuais para recomendações específicas (as recomendações podem diferir entre os países).
  - [[Public Health England: guidance on shielding and protecting people who are clinically extremely vulnerable from COVID-19](#)]
- Orientações de proteção para crianças e adultos jovens estão disponíveis. A proteção de crianças e jovens clinicamente extremamente vulneráveis não é atualmente recomendada no Reino Unido.

Consulte as orientações atuais para recomendações específicas (as recomendações podem diferir entre os países).

- [\[Public Health England: guidance for young people on shielding and protecting people most likely to become unwell if they catch coronavirus\]](#)
- [\[Royal College of Paediatrics and Child Health: COVID-19 – ‘shielding’ guidance for children and young people\]](#)

## Vacinas

- Diversas candidatas a vacina estão atualmente aprovadas para testes em humanos por meio de ensaios clínicos, incluindo vacinas em plataformas de RNAm e DNA, vacinas de vetores adenovírus, vacinas de nanopartículas da glicoproteína Spike e vacinas de vírus inativados.[\[353\]](#)
- A Rússia se tornou o primeiro país do mundo a aprovar uma vacina no início de agosto.[\[354\]](#) No entanto, apenas os resultados da fase 1/2 (76 participantes) foram publicados até o momento.[\[355\]](#)
- Ensaios anteriores de vacinas contra o coronavírus identificaram a imunopatologia celular e a potencialização da infecção por anticorpos (ADE) como possíveis problemas de segurança; portanto, existem preocupações com a ADE do SARS-CoV-2 devido à exposição prévia a outros coronavírus (como aqueles que causam o resfriado comum).[\[356\]](#) [\[357\]](#)
- Resultados de estudos preliminares em animais e humanos já estão disponíveis, mas os cientistas recomendam cautela quanto aos resultados.[\[358\]](#)
- Ad5-nCoV: uma vacina recombinante vetorizada por adenovírus tipo 5 (Ad5) que expressa a glicoproteína Spike do SARS-CoV-2. Os resultados de um ensaio clínico de fase 1, de centro único, aberto, não randomizado e de escalonamento de dose na China relatam que a vacina foi imunogênica, induzindo respostas humorais (atingindo a intensidade máxima 28 dias após a vacinação) e respostas de células T (atingindo a intensidade máxima 14 dias após vacinação) na maioria dos participantes. Os participantes eram saudáveis e não apresentavam doenças subjacentes. Pelo menos uma reação adversa foi relatada nos primeiros 7 dias após a vacinação em 83% (grupos de doses baixa e média) e 75% (grupo de dose alta) dos participantes. As reações adversas mais comuns relatadas incluíram reações no local da injeção, febre, fadiga, cefaleia e dores musculares. Não foram observados eventos adversos graves dentro de 28 dias após a vacinação.[\[359\]](#) Um ensaio clínico de fase 2 randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, realizado com cerca de 500 adultos saudáveis (50% do sexo masculino, idade média de 39 anos), constatou que a vacina induziu a uma resposta imune significativa na maioria dos pacientes, após uma única dose de  $1 \times 10^{11}$  ou  $5 \times 10^{10}$  partículas virais após 28 dias. As reações adversas foram consideravelmente mais altas no grupo da Ad5-nCoV que no grupo de placebo, e foram relatadas em 72% dos participantes do grupo da dose de  $1 \times 10^{11}$  partículas virais e em 74% dos participantes do grupo da dose de  $5 \times 10^{10}$  partículas virais.[\[360\]](#)
- AZD1222 (anteriormente conhecida como ChAdOx1 nCoV-19): uma vacina de vetor de adenovírus que carrega a proteína Spike do SARS-CoV-2. Resultados preliminares (sem revisão por pares) de estudos em animais revelaram que uma única dose induziu uma resposta humoral e celular em camundongos e macacos Rhesus. No entanto, enquanto as cargas virais no lavado broncoalveolar e nos tecidos pulmonares de animais vacinados foram significativamente reduzidas em comparação com animais não vacinados, não foi observada redução na disseminação de partículas virais pelo nariz.[\[361\]](#) Um ensaio clínico randomizado, controlado e cego-simples de fase 1/2 realizado em voluntários jovens e saudáveis que usaram a vacina conjugada meningocócica como controle, revelou que a AZD1222 foi imunogênica. As reações locais e sistêmicas foram mais comuns no grupo AZD1222 e nenhum evento adverso grave foi relatado nos 28 dias após a vacinação.[\[362\]](#) O estudo de fase 3 baseado no Reino Unido foi interrompido no início de setembro depois que um participante que tomou a vacina apresentou uma doença inexplicada.[\[363\]](#) Notícias sugeriram que o participante desenvolveu mielite transversa, um evento adverso grave relatado com quase todas as vacinas. O ensaio foi retomado no Reino Unido após a confirmação pela Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) do Reino Unido de que era seguro fazê-lo. A empresa não divulgou a natureza do evento adverso.[\[364\]](#)
- Vírus SARS-CoV-2 inativado (Sinovac®): contém uma versão mais tradicional do vírus inativado quimicamente. Verificou-se que a vacina induz imunidade em camundongos, ratos e primatas não humanos. Quando desafiados com o vírus, os macacos que foram vacinados com a dose mais alta da vacina não desenvolveram infecção e nenhum vírus foi recuperado da garganta, pulmão ou reto.[\[365\]](#)

Em uma análise provisória de dois ensaios clínicos randomizados e controlados em andamento em adultos saudáveis com idades entre 18 e 59 anos, um ensaio de fase 1 com 96 participantes e um ensaio de fase 2 com 224 participantes, a vacina induziu uma resposta de anticorpos neutralizantes aos 14 dias. Os estudos compararam a vacina com um adjuvante de alumínio. A incidência de efeitos adversos em todos os participantes dentro de 7 dias após a injeção foi de 15%, mais comumente reações no local da injeção e febre. Embora a vacina tenha provocado uma resposta de anticorpos, não se sabe se isso poderia proteger os indivíduos contra a COVID-19.[366]

- mRNA-1273: uma nova vacina que utiliza uma tecnologia de RNAm não previamente aprovada para uso em seres humanos. O RNAm codifica uma proteína Spike de comprimento total do SARS-CoV-2 estabilizada pré-fusão, e é encapsulado em uma nanopartícula lipídica. Os resultados de um estudo de fase 1 indicaram que todos os 45 adultos saudáveis (com idades entre 18 e 55 anos) que receberam 2 injeções (25, 100 ou 250 microgramas) da vacina com intervalo de 28 dias entre si apresentaram conversão no dia 15 após a primeira dose. Todos os grupos de doses apresentaram níveis de anticorpos no quartil superior para soro de convalescente após a segunda vacinação. Os eventos adversos sistêmicos ocorreram com mais frequência após a segunda vacinação, e ocorreram em 54% dos participantes no grupo de 25 microgramas e em 100% dos participantes nos grupos de 100 e 250 microgramas. Da coorte de 14 pacientes que receberam a dose mais alta (250 microgramas), 21% dos participantes apresentaram um ou mais eventos adversos graves após a segunda dose. Um participante do grupo de 25 microgramas foi excluído em decorrência de urticária transitória relacionada à primeira vacinação. O estudo não incluiu pessoas com doenças subjacentes.[367] A mRNA-1273 recebeu a designação de tramitação rápida ("fast track") da Food and Drug Administration (FDA) dos EUA, e os estudos de fase 3 já foram iniciados.
- NVX-CoV2373: uma vacina recombinante de nanopartículas do SARS-CoV-2 composta por glicoproteínas Spike do SARS-CoV-2 triméricas de comprimento total e pelo adjuvante Matrix-M1® (um adjuvante baseado em saponinas extraídas da árvore Quillaja saponaria Molina). Um ensaio clínico de fase 1/2 randomizado e controlado por placebo em 131 adultos saudáveis com idades entre 18 e 59 anos na Austrália revelou que a NVX-CoV2373 induziu respostas imunes que excederam os níveis no soro de convalescentes a 35 dias.[368]
- BNT162b1: uma vacina de RNAm modificado por nucleosídeo formulada em nanopartículas lipídicas e que codifica o domínio de ligação ao receptor (RBD) da glicoproteína S. Foram publicados resultados preliminares (sem revisão por pares) da fase 1/2 do estudo em adultos saudáveis com idades entre 18 e 55 anos. Anticorpos do tipo imunoglobulina G de ligação ao RBD e anticorpos neutralizantes de SARS-CoV-2 foram detectados em todos os participantes a 28 dias após duas doses. As reações adversas foram dose-dependentes e relatadas em 50% dos participantes que receberam as doses de 10 microgramas ou 30 microgramas e em 58% dos participantes que receberam a dose de 100 microgramas.[369] A BNT162b1 e a BNT162b2 (sua candidata a vacina relacionada) receberam a designação de tramitação rápida ("fast track") da FDA. Um estudo global de fase 2/3 da BNT162b2 foi iniciado.
- Os resultados de outras candidatas a vacina estão se tornando disponíveis; entretanto, uma discussão detalhada de todas as candidatas a vacina está além do escopo deste tópico.
- A FDA emitiu orientações para desenvolvedores de vacinas de que, para ela aprovar uma candidata a vacina, a estimativa de eficácia do desfecho primário para um ensaio de eficácia controlado por placebo deve ser de pelo menos 50%, e o critério de sucesso estatístico deve ser o de que o limite mais baixo do intervalo de confiança adequadamente ajustado pelo alfa em torno da estimativa do desfecho primário de eficácia seja >30%.[370]

#### Profilaxia pré-exposição ou pós-exposição

- Não há medicamentos recomendados para profilaxia pré-exposição ou profilaxia pós-exposição, exceto no contexto de um ensaio clínico.[3] Consulte a seção Novidades para obter mais informações.

#### Passaportes de imunidade

- Alguns governos estão discutindo ou implementando certificações para pessoas que contraíram e se recuperaram da COVID-19 com base em testes de anticorpos (às vezes chamados de "passaportes de imunidade"). A posse de um passaporte permitiria que as pessoas tivessem uma maior amplitude de privilégios (por exemplo, trabalho, educação, viagens). No entanto, a OMS não dá suporte a essas certificações, pois atualmente não há evidências de que as pessoas que tenham se recuperado de uma infecção e tenham anticorpos estejam protegidas contra reinfecções.[371] Outros problemas

potenciais incluem a falta de apoio público a essas medidas, o potencial de discriminação de grupos de pessoas, erros de testagem (incluindo reatividade cruzada com outros coronavírus humanos), acesso a testes, fraudes, objeções legais e éticas e pessoas se infectando de maneira intencional para obter uma certificação.[372]

Abandono do hábito de fumar

- Ex-fumantes e fumantes têm quase o dobro do risco de doença grave, e o abandono do hábito de fumar deve ser incentivado.[373] A OMS recomenda que os usuários de tabaco parem de usá-lo, dados os bem estabelecidos danos associados ao uso do tabaco e à exposição ao fumo passivo.[267] A Public Health England também recomenda abandonar o hábito de fumar. [Public Health England: COVID-19 – advice for smokers and vapers]

## Rastreamento

### Manejo dos contatos

Um contato é uma pessoa que tiver passado por qualquer uma das seguintes exposições durante os 2 dias anteriores e 14 dias após o início dos sintomas de um caso provável ou confirmado:[505]

- Contato face a face com um caso provável ou confirmado dentro de 1 metro (3 pés) e por mais de 15 minutos
- Contato físico direto com um caso provável ou confirmado
- Atendimento direto a um paciente com COVID-19 provável ou confirmada sem o uso do equipamento de proteção individual recomendado
- Outras situações, conforme indicadas pelas avaliações de risco locais.

Os contatos devem permanecer em quarentena em casa e monitorar sua saúde por 14 dias a partir do último dia possível de contato com a pessoa infectada. As diretrizes locais de vigilância devem ser seguidas.

### Triagem de viajantes

A triagem de entrada e de saída pode ser recomendada em países onde as fronteiras ainda estejam abertas, principalmente ao repatriar cidadãos de áreas afetadas. Os viajantes que chegarem de áreas afetadas devem praticar o automonitoramento dos sintomas por 14 dias e seguir os protocolos locais do país de chegada. Alguns países podem exigir que os viajantes fiquem em quarentena obrigatória em um determinado local (por exemplo, um hotel). Os viajantes que apresentarem sintomas são orientados a entrar em contato com um profissional da saúde local, de preferência por telefone.[506] Um estudo com 566 cidadãos japoneses repatriados da cidade de Wuhan constatou que o rastreamento baseado em sintomas teve um desempenho insatisfatório e não detectou casos pré-sintomáticos e assintomáticos. Isso destaca a necessidade da testagem e do acompanhamento.[507]

### Centros de rastreamento do tipo drive-through

Em alguns países, foram criados centros de rastreamento do tipo drive-through para o rastreamento mais seguro e eficiente. A pessoa a ser testada não deixa o carro durante todo o processo, o que inclui registro e questionário, exame físico, coleta de amostras e instruções sobre o que fazer depois. Este método tem a vantagem de aumentar a capacidade de realização de testes e prevenir a infecção cruzada entre os indivíduos no espaço de espera.[508]

### Rastreamento de temperatura

Há pouca evidência científica para apoiar o rastreamento da temperatura com câmeras térmicas ou produtos de rastreamento de temperatura como um método confiável para a detecção de COVID-19 ou qualquer outra doença febril, principalmente se usado como o principal método de testagem.[509]

## Prevenção secundária

O reconhecimento precoce de novos casos é essencial para prevenir a transmissão. Isole imediatamente todos os casos suspeitos e confirmados e implemente os procedimentos recomendados de prevenção e controle de infecções de acordo com os protocolos locais, inclusive as precauções padrão a todo momento, e as precauções referentes a contato, gotículas e transmissão pelo ar enquanto o paciente estiver sintomático.<sup>[326]</sup> A COVID-19 é uma doença de notificação compulsória; informe todos os casos suspeitos e confirmados às autoridades de saúde locais.

Uma orientação detalhada sobre as medidas de prevenção e controle da infecção está disponível na Organização Mundial da Saúde e nos Centros de Controle e Prevenção de Doenças:

- [\[WHO: infection prevention and control during health care when coronavirus disease \(COVID-19\) is suspected or confirmed\]](#)
- [\[CDC: interim infection prevention and control recommendations for healthcare personnel during the coronavirus disease 2019 \(COVID-19\) pandemic\]](#)

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um homem de 61 anos de idade chega ao hospital com febre, tosse seca e dificuldade em respirar. Ele também relata sentir cansaço e mal-estar. Ele tem história de hipertensão, que é controlada com enalapril. Ao exame físico, seu pulso é de 120 bpm, sua temperatura é de 38.7 °C (101.6 °F) e sua saturação de oxigênio é de 88%. Ele parece agudamente doente. Ele é admitido ao hospital em um quarto isolado e começa a receber oxigênio, fluidoterapia intravenosa e antibióticos empíricos. A radiografia torácica demonstra infiltrados pulmonares bilaterais e a tomografia computadorizada torácica revela múltiplas áreas lobulares e subsegmentares bilaterais com opacidade em vidro fosco. Um swab nasofaríngeo é enviado para testes de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa em tempo real e o resultado é positivo para coronavírus causador de síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) no dia seguinte. O paciente desenvolve desconforto respiratório 7 dias após a internação e é transferido para a unidade de terapia intensiva, e inicia-se ventilação mecânica.

### Caso clínico #2

Uma mulher de 26 anos liga para o médico com queixa de faringite e tosse seca persistente. Ela nega ter febre, e não viajou nos últimos 14 dias ou teve contato consciente com nenhum caso confirmado de COVID-19. Ela é aconselhada a ficar em casa e se autoisolar e a ligar para o seu médico se seus sintomas se agravarem.

## Outras apresentações

Outros sintomas leves não específicos podem incluir anorexia, confusão, tontura, faringite, rinorreia e produção de escarro. Alguns pacientes podem apresentar dor torácica ou hemoptise. Sintomas gastrointestinais, como diarreia, náuseas, vômitos e dor abdominal, foram raramente relatados, mas esse número pode ser maior.[4] [5] [6] [7] [8] Há evidências anedóticas de que pacientes com doença leve podem desenvolver anosmia/hiposmia ou ageusia/disgeusia na ausência de outros sintomas.[9] Alguns pacientes podem apresentar poucos sintomas ou podem ser assintomáticos, principalmente crianças.[10] [11] [12] [13]

Aproximadamente 80% dos pacientes se apresentam com doença leve, 14% se apresentam com doença grave e 5% se apresentam com doença crítica.[14] Os pacientes com doença grave podem apresentar sinais e sintomas de pneumonia viral ou complicações que incluem síndrome do desconforto agudo, lesão cardíaca aguda, arritmias, lesão renal aguda, infecção secundária, sepse ou choque.[4] [5] [6]

Apresentações atípicas podem ocorrer, especialmente em pacientes idosos ou pacientes imunocomprometidos.

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

A identificação precoce e o diagnóstico rápido são essenciais para se evitar a transmissão e fornecer cuidados de suporte no momento oportuno. Tenha um alto índice de suspeita clínica para COVID-19 em

todos os pacientes que apresentarem febre e/ou doença respiratória aguda; no entanto, esteja ciente de que alguns pacientes podem não apresentar sinais ou sintomas de uma doença respiratória febril.

Fluxos de assistência à COVID-19 devem ser estabelecidos nos níveis local, regional e nacional para as pessoas com suspeita ou confirmação de COVID-19. Rastreie os pacientes no primeiro ponto de contato no sistema de saúde com base nas definições de casos e na avaliação dos sintomas, e insira os casos suspeitos ou confirmados no fluxo.<sup>[2]</sup> Isole imediatamente todos os casos suspeitos e confirmados e implemente procedimentos locais de prevenção e controle de infecções. Faça uma triagem dos pacientes com uma ferramenta de triagem padronizada e avalie o paciente para estimar a gravidade da doença. A COVID-19 é uma doença de notificação compulsória. Os casos suspeitos devem permanecer no fluxo de assistência até que se provem negativos.

O Best Practice publicou um tópico separado sobre o tratamento de condições coexistentes no contexto da COVID-19. [\[BMJ Best Practice: Management of co-existing conditions in the context of COVID-19\]](#)

## Principais recomendações

- Isole todos os casos suspeitos ou confirmados imediatamente. Faça a triagem dos pacientes com uma ferramenta de triagem padronizada e avalie a gravidade da doença. Siga as diretrizes locais de prevenção e controle de infecções.<sup>[2]</sup>
- Tenha um alto índice de suspeita clínica em todos os pacientes que apresentarem febre e/ou doença respiratória aguda. As pessoas com história de residência/trabalho/viagem em um local com alto risco de transmissão ou transmissão na comunidade e contatos com casos prováveis e confirmados correm maior risco de infecção.<sup>[183]</sup>
- Suspeite do diagnóstico nos pacientes com tosse recente contínua, febre ou alteração do paladar ou do olfato.<sup>[374]</sup> Os pacientes também podem apresentar sintomas que incluem dispneia, fadiga, mialgia/artralgia, faringite, cefaleia, congestão nasal ou rinorreia, produção de escarro, constrição torácica ou sintomas gastrointestinais (por exemplo, náuseas, vômitos, diarreia).<sup>[375]</sup>
- Solicite uma reação em cadeia da polimerase via transcrição reversa em tempo real (RT-PCR) para confirmar o diagnóstico. As amostras dos tratos respiratórios superior e inferior são preferenciais. Os testes sorológicos podem ser úteis em alguns cenários.<sup>[376]</sup>
- Esteja em alerta máximo para crianças e adolescentes com sintomas gastrointestinais agudos e sinais de inflamação cardíaca. As evidências até agora sugerem uma evolução mais leve ou assintomática da doença em crianças.<sup>[377]</sup> No entanto, uma condição inflamatória multissistêmica rara com algumas características semelhantes às da doença de Kawasaki e da síndrome do choque tóxico foi temporariamente associada à COVID-19 em crianças e adolescentes.<sup>[378]</sup>
- Solicite as seguintes investigações laboratoriais nos pacientes hospitalizados: hemograma completo, perfil metabólico completo, gasometria arterial, nível glicêmico, coagulograma, marcadores inflamatórios, biomarcadores cardíacos, creatina quinase sérica e culturas de sangue e escarro para outros patógenos. A oximetria de pulso pode revelar baixa saturação de oxigênio.
- Priorize uma radiografia torácica nos pacientes gravemente enfermos com suspeita de pneumonia. Considere uma tomografia computadorizada do tórax se a radiografia torácica se mostrar incerta ou normal.<sup>[379]</sup> Consulte as diretrizes locais.
- Informe todos os casos suspeitos ou confirmados às autoridades de saúde locais. A COVID-19 é uma doença de notificação compulsória.
- Para obter todos os detalhes e orientações, consulte as informações abaixo.

## História

Faça uma anamnese detalhada para verificar o nível de risco para COVID-19 e avalie a possibilidade de outras causas, incluindo histórico de viagens recentes e uma avaliação dos fatores de risco.

Deve-se suspeitar de diagnóstico em:[183]

- Pessoas que residem ou trabalham em uma área com alto risco de transmissão (por exemplo, ambientes residenciais fechados, ambiente de ajuda humanitária), pessoas que residem ou viajam para uma área com transmissão comunitária e pessoas que trabalham em um ambiente de saúde (incluindo dentro de unidades de saúde e residências) a qualquer momento nos 14 dias anteriores ao início dos sintomas
- Pessoas que tiverem tido contato com um caso provável ou confirmado. Um contato é uma pessoa que tiver passado por qualquer uma das seguintes exposições durante os 2 dias anteriores e 14 dias após o início dos sintomas de um caso provável ou confirmado:
  - Contato face a face com um caso provável ou confirmado dentro de 1 metro (3 pés) e por pelo menos 15 minutos
  - Contato físico direto com um caso provável ou confirmado
  - Atendimento direto a um paciente com COVID-19 provável ou confirmada sem o uso do equipamento de proteção individual recomendado
  - Outras situações, conforme indicado pelas avaliações de risco locais.

## Apresentação clínica nos adultos

Aproximadamente 15% dos pacientes apresentam a tríade de sintomas de febre, tosse e dispneia, e 90% apresentam mais de um sintoma.[5] Alguns pacientes podem ser minimamente sintomáticos ou assintomáticos, enquanto outros podem apresentar pneumonia grave ou complicações como síndrome respiratória aguda, choque séptico, infarto agudo do miocárdio, tromboembolismo venoso ou insuficiência de múltiplos órgãos.

Os sintomas mais comuns são:

- Febre
- Tosse
- Dispneia
- Alteração do olfato/paladar.

Os sintomas menos comuns incluem:

- Mialgia ou artralgia
- Fadiga
- Produção de escarro
- Constrição torácica
- Sintomas gastrointestinais
- Faringite
- Cefaleia
- Tontura
- Sintomas neurológicos
- Sintomas oculares



- Sintomas cutâneos
- Rinorreia/congestão nasal
- Dor torácica
- Hemoptise.

Os sinais e sintomas de doença respiratória febril podem não ter a sensibilidade necessária para suspeita diagnóstica precoce.[380] Uma revisão Cochrane revelou que pelo menos metade dos pacientes apresentou tosse, faringite, febre, mialgia/artralgia, fadiga ou cefaleia. A presença de febre, mialgia/artralgia, fadiga e cefaleia aumentou substancialmente a probabilidade de COVID-19 quando presente. A tosse e a faringite foram comuns em pessoas sem COVID-19; portanto, esses sintomas isoladamente foram menos úteis para o diagnóstico. Nenhum sintoma ou sinal único incluído na revisão conseguiu diagnosticar com precisão a COVID-19 e os autores concluíram que nem a ausência ou nem a presença de sinais ou sintomas é precisa o suficiente para confirmar ou descartar a doença.[375]

O quadro clínico variou um pouco entre localizações geográficas. As impressões iniciais nos EUA observam que o quadro clínico pode ser mais amplo do que o observado na China e na Itália, com dor torácica, cefaleias, estado mental alterado e sintomas gastrointestinais, todos observados à apresentação inicial. Disfunção hepática e renal grave que poupa os pulmões também foi observada.[381] Dados dos primeiros pacientes hospitalizados em Nova York revelaram que, embora os sintomas manifestos mais comuns tenham sido febre, tosse, dispneia e mialgia, os sintomas gastrointestinais pareceram ser mais comuns que na China.[382]

Em termos de gravidade:[14]

- 80% dos adultos se apresentam com doença leve a moderada
- 14% dos adultos se apresentam com doença grave
- 5% dos adultos se apresentam com doença crítica
- 1% dos adultos apresentam doença assintomática.

Os sintomas mais prevalentes nos pacientes com doença leve a moderada, de acordo com um estudo europeu, são cefaleia, perda de olfato, congestão nasal, tosse, astenia, mialgia, rinorreia, disfunção gustativa e faringite. A febre foi relatada com menos frequência. A duração média dos sintomas foi de 11.5 dias. A apresentação variou de acordo com a idade, sendo que os pacientes mais jovens geralmente apresentaram queixas de ouvido, nariz e garganta, e os pacientes mais idosos geralmente apresentaram febre, fadiga e perda de apetite.[383] Os sintomas mais comuns nos pacientes com doença grave incluem a febre, a dispneia e a anorexia.[49]

Gestantes

- As características clínicas nas gestantes são semelhantes às relatadas para adultos não gestantes.[384] Os sintomas mais comuns nas gestantes são a febre e a tosse. No entanto, as gestantes têm menor probabilidade de relatar febre e mialgia em comparação com as mulheres não gestantes em idade reprodutiva.[385]
- É importante observar que sintomas como febre, dispneia, sintomas gastrointestinais e fadiga podem se sobrepor a outros sintomas devido às adaptações fisiológicas da gestação ou a eventos adversos da gestação.[2]

Apresentações atípicas

- Podem ocorrer apresentações atípicas, especialmente nos pacientes idosos e nos que estejam imunocomprometidos (por exemplo, quedas, delírium/confusão, declínio funcional, mobilidade

reduzida, síncope, soluços persistentes, ausência de febre). Os pacientes idosos e com comorbidades podem apresentar sintomas leves, mas têm um alto risco de deterioração.[2]

- Houve relatos de casos de parotidite (possivelmente relacionada a linfadenite intraparotídeana), lesões vesiculobolhosas orais, lesões retinianas e alopecia androgenética em pacientes com COVID-19; no entanto, ainda não se sabe se esses achados estão associados à infecção pelo coronavírus causador de síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2).[386] [387] [388] [389]

#### Coinfecções

- A prevalência combinada de coinfeção com vírus e bactérias atípicas em pacientes positivos para SARS-CoV-2 foi de 11.6% (16.8% nos estudos que testaram 100% dos pacientes para patógenos concomitantes).[390]
- Coinfecções bacterianas foram relatadas em 7% dos pacientes hospitalizados e em 14% dos pacientes em unidades de terapia intensiva. As bactérias mais comuns foram *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* e *Klebsiella pneumoniae*. As coinfecções com patógenos fúngicos e vírus (por exemplo, vírus sincicial respiratório, gripe (influenza) A) foram menos comumente relatadas.[391]
- As coinfecções são mais comuns nos pacientes em estado crítico.[392]
- As coinfecções podem estar associadas a sintomas respiratórios prolongados, permanência prolongada na terapia intensiva, morbidade e mortalidade, se não forem detectadas e tratadas precocemente.[393]
- Os pacientes com coinfeção por gripe (influenza) apresentaram características clínicas semelhantes às dos pacientes com COVID-19 somente.[394] [395]

## Apresentação clínica em crianças

Os sinais e sintomas podem ser semelhantes aos de outras infecções respiratórias virais comuns e outras doenças infantis. Portanto, é necessário um alto índice de suspeita para a COVID-19 em crianças.

Em termos de gravidade:[396]

- 33% das crianças se apresentam com doença leve
- 51% das crianças se apresentam com doença moderada
- 7% das crianças se apresentam com doença grave
- 5% das crianças se apresentam com doença crítica
- 20% das crianças apresentam doença assintomática.

Até o momento, as evidências sugerem uma evolução da doença mais leve, ou assintomática, em cerca de 95% das crianças, mas com possíveis evidências de alterações pulmonares radiológicas em ambas as categorias. Os sintomas comumente relatados incluem a febre, a tosse, a faringite, a congestão nasal e a rinorreia. A febre, a tosse e a dispnéia são menos comuns nas crianças em comparação com os adultos. As crianças podem apresentar sintomas gastrointestinais mais comumente que os adultos, principalmente neonatos e bebês, e eles podem ser os únicos sintomas.[377] Convulsões febris foram raramente relatadas.[19] As manifestações clínicas em crianças menores de 5 anos parecem ser mais leves em comparação com as da infecção por influenza A.[397]

A doença grave foi raramente relatada em crianças.[377] [398] Em um estudo transversal com 48 lactentes e crianças em estado crítico nos EUA, a evolução clínica e os desfechos hospitalares foram melhores, em comparação aos adultos. De maneira similar aos adultos, 80% das crianças em estado

crítico tinham comorbidades preexistentes, mais comumente imunossupressão/câncer, doença cardíaca, obesidade e diabetes.[399] [400] É importante observar que doença crítica foi relatada com mais frequência em crianças menores de 1 ano de idade em comparação com crianças maiores de 1 ano de idade, e os vômitos são mais comuns nessa faixa etária.[396] Há uma crescente preocupação de que uma síndrome inflamatória relacionada esteja se manifestando em crianças com doença grave. Consulte a seção Complicações para obter mais informações.

Foram relatados casos de COVID-19 em neonatos. A dispneia é o sinal mais comum nos neonatos. Embora a doença seja geralmente leve, a doença grave, incluindo casos de sepse e encefalite neonatal de início tardio foi relatada. A doença grave é um pouco mais comum nos neonatos em comparação com as crianças mais velhas. Os bebês podem apresentar irritabilidade, choro, dificuldades alimentares, hipóxia silenciosa e sintomas neurológicos.[377] [401] [402] [403]

As coinfeções podem ser mais comuns em crianças.[404] A coinfeção foi documentada em 6% das crianças em estudos nos EUA e na Itália, e os patógenos mais comuns foram o vírus sincicial respiratório, o rinovírus, o vírus Epstein-Barr, enterovírus, influenza A, coronavírus não SARS e *Streptococcus pneumoniae*. [19] [210]

## Exame físico

Realize um exame físico. Evite o uso de um estetoscópio, se possível, devido ao risco de contaminação viral. Os pacientes podem estar febris (com ou sem calafrios) e apresentar tosse óbvia e/ou dificuldade para respirar. A ausculta torácica pode revelar crepitações inspiratórias, estertores e/ou sopro tubário nos pacientes com pneumonia ou desconforto respiratório. Os pacientes com desconforto respiratório podem apresentar taquicardia, taquipneia ou hipóxia acompanhada de cianose. Bradicardia foi observada em uma pequena coorte de pacientes com doença leve a moderada.[405]

## Oximetria de pulso

A oximetria de pulso pode revelar uma baixa saturação de oxigênio ( $SpO_2 < 90\%$ ). Os médicos devem estar cientes de que os pacientes com COVID-19 podem desenvolver "hipóxia silenciosa": suas saturações de oxigênio podem cair para níveis baixos e precipitar insuficiência respiratória aguda sem a presença de sintomas óbvios de desconforto respiratório. Apenas uma pequena proporção de pacientes apresenta disfunção de outros órgãos, o que significa que, após a fase inicial de deterioração aguda, os métodos tradicionais de reconhecimento de deterioração adicional (por exemplo, o National Early Warning Score 2 [NEWS2]) podem não ajudar a prever os pacientes que passam a desenvolver insuficiência respiratória.[406]

Embora o NEWS2 ainda seja recomendado para uso em pacientes com COVID-19, o Royal College of Physicians do Reino Unido agora recomenda que qualquer aumento nas necessidades de oxigênio nesses pacientes deva desencadear uma chamada de encaminhamento para um tomador de decisão clínico competente e levar a um aumento inicial nas observações a pelo menos a cada hora até que haja uma revisão clínica.[407]

## Investigações laboratoriais iniciais

Solicite as seguintes investigações laboratoriais a todos os pacientes com doença grave:

- gasometria arterial
- Hemograma completo
- Perfil metabólico completo

- Nível glicêmico
- Coagulograma
- Marcadores inflamatórios (por exemplo, proteína C-reativa sérica, velocidade de hemossedimentação, interleucina-6, lactato desidrogenase, procalcitonina, amiloide A e ferritina)
- Biomarcadores cardíacos
- Creatinoquinase e mioglobina séricas.

As anormalidades laboratoriais mais comuns são a linfopenia, a leucocitose, a leucopenia, a trombocitopenia, a hipoalbuminemia, a elevação dos biomarcadores cardíacos, dos marcadores inflamatórios e do dímero D e as funções hepática e renal anormais.[382] [408] [409] [410] As anormalidades laboratoriais – em particular linfopenia, anormalidades leucocitárias e outros marcadores de inflamação sistêmica – são menos comuns nas crianças.[377] [411] [412] A maioria dos pacientes (62%) com doença assintomática apresenta parâmetros laboratoriais normais. Nos pacientes com anormalidades laboratoriais, a leucopenia, a linfopenia, a lactato desidrogenase elevada e a proteína C-reativa elevada foram os achados mais comuns.[413]

Colete amostras de escarro e de sangue para cultura em todos os pacientes com doença grave ou crítica para descartar outras causas de infecção do trato respiratório inferior e sepse, principalmente os pacientes com história epidemiológica atípica. As amostras devem ser coletadas antes de se iniciar o regime antimicrobiano empírico, se possível.[2]

## Teste molecular

Os testes moleculares são necessários para confirmar o diagnóstico. Solicite um teste de amplificação de ácidos nucleicos, como a reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa em tempo real (RT-PCR) para SARS-CoV-2 nos pacientes com suspeita de infecção sempre que possível (consulte a seção Critérios).[376] Os testes devem ser realizados de acordo com as orientações emitidas pelas autoridades de saúde locais e estar em conformidade com as práticas de biossegurança correspondentes.

A quem testar

- Baseie as decisões sobre quem testar em fatores clínicos e epidemiológicos.[376]
- No Reino Unido, o teste é recomendado em:[374] [414]
  - Pessoas da comunidade com sintomas de nova tosse contínua, temperatura alta ou olfato/paladar alterado
  - Pessoas que necessitam de internação hospitalar e que apresentam evidências clínicas ou radiológicas de pneumonia ou síndrome do desconforto respiratório agudo, ou doença semelhante à gripe (influenza), ou olfato/paladar alterado isoladamente ou em combinação com quaisquer outros sintomas.
- Nos EUA, a testagem é recomendada para todas as pessoas com sintomas.[415]
  - O teste também pode ser considerado nas pessoas que tiverem estado em contato próximo por pelo menos 15 minutos com uma pessoa com infecção por SARS-CoV-2 conhecida se forem considerados indivíduos vulneráveis ou se as autoridades de saúde pública o recomendarem.
  - Os testes não são mais recomendados em pessoas assintomáticas que não tiverem tido contato próximo com uma pessoa com infecção conhecida.

- A orientação para a testagem também está disponível para instituições asilares e unidades de cuidados de longa permanência e para trabalhadores essenciais que tiverem sido expostos.
- Consulte as autoridades de saúde locais para obter orientação, pois as prioridades para testagem dependem das recomendações locais e dos recursos disponíveis.

#### Amostras

- A amostra ideal para teste depende do quadro clínico e do tempo desde o início dos sintomas. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda o seguinte.[376]
  - Amostras do trato respiratório superior: recomendadas para as infecções em estágio inicial, especialmente os casos assintomáticos ou leves. Os swabs nasofaríngeos produzem um resultado mais confiável que os swabs orofaríngeos; os swabs nasofaríngeos e orofaríngeos combinados aumentam ainda mais a confiabilidade.
  - Amostras do trato respiratório inferior: recomendado para infecções em estágio avançado ou pacientes nos quais haja forte suspeita de infecção e o teste de amostra do trato respiratório superior tenha sido negativo. As amostras adequadas são escarro e/ou aspirado endotraqueal ou lavado broncoalveolar nos pacientes com doença respiratória mais grave. No entanto, considere o alto risco de transmissão por aerossóis ao coletar amostras do trato respiratório inferior – uma amostra de escarro induzida não é recomendada, pois pode aumentar o risco de transmissão por aerossóis.
  - Outras amostras respiratórias: já foram conduzidos estudos sobre swabs orofaríngeo e nasofaríngeo combinados, swabs de corneto médio ou região nasal inferior ou swabs de língua; no entanto, são necessárias avaliações e validação adicionais. A coleta de fluido oral pode ser adequada em algumas circunstâncias (por exemplo, crianças pequenas, pacientes mais velhos com demência). Existem novas evidências de que a saliva pode ser uma amostra confiável para o diagnóstico.[416] [417] [418] [419] No entanto, a OMS atualmente não recomenda o uso de saliva como o único tipo de amostra para o diagnóstico clínico de rotina.
  - Amostras fecais: considerar quando as amostras do trato respiratório superior ou inferior forem negativas e a suspeita clínica de infecção permanecer (pode ser usada a partir da segunda semana após o início dos sintomas).
- Os tipos de amostras recomendados podem diferir entre os países. Por exemplo, nos EUA, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) recomendam as seguintes amostras do trato respiratório superior: swab nasofaríngeo ou orofaríngeo; swab do corneto média nasal; swab das narinas anteriores; ou lavado/aspirado nasofaríngeo/nasal. As amostras recomendadas do trato respiratório inferior incluem: escarro, lavagem broncoalveolar, aspirado traqueal, líquido pleural e biópsia pulmonar.[420]
- Colete as amostras de acordo com os procedimentos adequados para prevenção e controle de infecções.

#### Resultado do teste

- Um resultado positivo de RT-PCR confirma a infecção por SARS-CoV-2. Se o resultado for negativo e ainda houver uma suspeita clínica de infecção (por exemplo, uma ligação epidemiológica, achados típicos na radiografia, ausência de outra etiologia), colete uma nova

amostra do paciente e repita o teste. Um resultado positivo confirma a infecção. Se um segundo teste for negativo, considere a testagem sorológica (ver abaixo).[376]

- O sequenciamento genômico não é recomendado de maneira rotineira, mas pode ser útil para investigar a dinâmica de um surto, incluindo mudanças no tamanho de uma epidemia ao longo do tempo, sua disseminação espaço-temporal e testes de hipóteses sobre as rotas de transmissão.[376]

#### Testagem para outras infecções

- Colete swabs nasofaríngeos para testagem para descartar a infecção por outros patógenos respiratórios (por exemplo, influenza, patógenos atípicos), quando indicada clinicamente, de acordo com as orientações locais. Dependendo da epidemiologia local e dos sintomas clínicos, realize testes para outras potenciais causas, incluindo a malária, a dengue e a febre tifoide, conforme apropriados. É importante observar que podem ocorrer coinfeções, e um exame positivo para um patógeno não COVID-19 não descarta a COVID-19.[2] [421]

## Limitações da testagem molecular

Interprete os resultados da RT-PCR com cautela. A RT-PCR detecta o RNA viral, mas não é totalmente compreendido como isso representa o vírus infeccioso, o que, em última análise, poderia levar a restrições a pessoas que não apresentam risco de infecção. Poucos estudos tentaram cultivar o vírus SARS-CoV-2 vivo de amostras humanas. Isso é um problema porque a cultura viral é considerada um teste padrão-ouro contra o qual qualquer teste diagnóstico índice para vírus deve ser medido e calibrado, para se compreender as propriedades preditivas deste teste.[422] A testagem prospectiva rotineira de amostras de referência e de cultura viral é necessária para se estabelecer a utilidade e a confiabilidade do RT-PCR para diagnosticar a COVID-19 e sua relação com os fatores do paciente, como a data de início dos sintomas e o limiar de cópias, a fim de ajudar a prever a infectividade.[423]

A sensibilidade combinada da RT-PCR é de 86%, e a especificidade combinada é de 96%. A precisão depende da prevalência da doença em uma determinada população; quanto menor a prevalência da doença, menor a probabilidade pós-teste.[424] A interpretação do resultado do exame também depende da precisão do teste e da probabilidade pré-teste (ou risco estimado de doença) antes da testagem.[425]

Por exemplo, se um teste com uma especificidade de 99% for usado para testar uma população sintomática de alto risco em que a probabilidade de infecção é de 50%, o valor preditivo positivo é de 99%. Isso significa que para cada 100 pessoas com um resultado de teste positivo, 99 pessoas terão infecção por SARS-CoV-2, mas 1 pessoa sem infecção terá um resultado falso-positivo. Por outro lado, em uma população assintomática de baixo risco em que a probabilidade de infecção é baixa (por exemplo, 0.05%), o valor preditivo positivo é de cerca de 4.3%. Isso significa que para cada 100 pessoas com um resultado de teste positivo, 4 a 5 pessoas terão infecção por SARS-CoV-2, mas 95 a 96 pessoas sem infecção terão um resultado falso-positivo.[426]

Faltam dados sobre a taxa de testes falso-positivos. Há maior probabilidade de resultados falso-positivos quando a prevalência do SARS-COV-2 é moderada a baixa.[427] Resultados falso-positivos podem ser causados por erro do laboratório ou por uma reação cruzada com anticorpos formados pela exposição atual ou passada a infecções sazonais por coronavírus humanos (por exemplo, resfriado comum).[428]

Foram relatadas taxas de falsos-negativos entre 2% e 29%.[425] A probabilidade de um resultado falso-negativo em uma pessoa infectada diminui de 100% no dia 1 da infecção para 67% no dia 4. A taxa

mediana de falso-negativos cai para 38% no dia do início dos sintomas, diminui para 20% no dia 8 e depois começa a aumentar novamente a partir do dia 9.[429]

## Teste sorológico

A sorologia não pode ser usada como um teste diagnóstico independente para as infecções agudas por SARS-CoV-2; no entanto, ela pode ser útil em vários cenários (por exemplo, teste molecular negativo, diagnóstico de pacientes com apresentação tardia ou sintomas prolongados, estudos de sorovigilância).[376] [430]

[BMJ practice pointer: testing for SARS-CoV-2 antibodies]

A OMS recomenda a coleta de uma amostra pareada de soro, uma amostra na fase aguda e uma na fase de convalescença 2 a 4 semanas depois, nos pacientes em que houver forte suspeita de infecção e o resultado do RT-PCR for negativo.[376]

- A soroconversão ou um aumento nos títulos de anticorpos em soros pareados ajudam a confirmar se a infecção é recente e/ou aguda. Se o teste da amostra inicial for positivo, isso pode ser devido a uma infecção pregressa que não está relacionada à doença atual.
- A soroconversão pode ser mais rápida e robusta nos pacientes com doença grave em comparação com aqueles com doença leve ou infecção assintomática.

O CDC recomenda a testagem sorológica como um método para apoiar o diagnóstico da infecção aguda nos pacientes que se apresentem tardiamente (ou seja, 9 a 14 dias após o início dos sintomas) adicionalmente aos outros métodos de detecção viral (por exemplo, RT-PCR, testes de detecção de antígenos), ou nos pacientes que apresentem complicações tardias (por exemplo, síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica em crianças).[431]

- Os ensaios com autorização de uso de emergência da Food and Drug Administration dos Estados Unidos são preferenciais. Não há vantagem entre os ensaios, independentemente de se testam imunoglobulina G (IgG), IgM, IgM e IgG ou anticorpo total.
- O valor preditivo positivo do teste deve ser otimizado escolhendo-se testes com alta especificidade (por exemplo, >99.5%) e testando-se pessoas ou populações com uma alta probabilidade pré-teste de terem anticorpos, ou usando-se um algoritmo de testagem ortogonal. Os resultados devem ser interpretados no contexto dos valores preditivos esperados (positivos e negativos).

A Infectious Diseases Society of America recomenda o teste sorológico nas seguintes circunstâncias:[432]

- Avaliação de pacientes com alta suspeita clínica de infecção quando o teste diagnóstico molecular for negativo e pelo menos após passadas 2 semanas desde o início dos sintomas
- Avaliação de síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica em crianças
- Estudos de sorovigilância.

As respostas de anticorpos ao SARS-CoV-2 geralmente ocorrem durante as primeiras 1 a 3 semanas da doença, sendo o tempo de soroconversão dos anticorpos IgG frequentemente inferior ao dos anticorpos IgM.[433] [434]

Uma revisão Cochrane revelou que os testes de anticorpos para IgG/IgM detectaram apenas 30% das pessoas com COVID-19 quando o teste foi realizado 1 semana após o início dos sintomas, mas a precisão aumentou na semana 2, com 70% detectados, e na semana 3, com mais de 90% detectados.

Os dados para além de 3 semanas foram limitados. Os testes deram resultados falso-positivos em 2% dos pacientes sem COVID-19. A revisão constatou que a sensibilidade dos testes de anticorpos é muito baixa na primeira semana desde o início dos sintomas para eles terem um papel primário no diagnóstico de COVID-19, mas é provável que os testes tenham um papel útil na detecção de infecção prévia se usados 15 ou mais dias após o início dos sintomas (embora existam muito poucos dados para além de 35 dias).[435]

## Limitações da testagem sorológica

A compreensão da resposta dos anticorpos contra o SARS-CoV-2 ainda está se desenvolvendo; portanto, os testes para a detecção de anticorpos devem ser usados com cautela, e não para determinar infecções agudas.[376]

- Os resultados não indicam a presença ou ausência de infecção atual ou anterior com certeza, pois os anticorpos IgM e IgG podem levar de 1 a 3 semanas para se desenvolver após a infecção.[431] Com frequência, um diagnóstico confiável só é possível na fase de recuperação, quando as oportunidades de tratamento ou interrupção da transmissão já terão passado.[376]
- A duração da persistência dos anticorpos produzidos em resposta ao SARS-CoV-2 ainda está sob investigação.[376] Algumas pessoas podem não desenvolver anticorpos detectáveis após a infecção e, naquelas que o fazem, os níveis de anticorpos podem diminuir ao longo do tempo para níveis indetectáveis.[431] A presença de anticorpos que se ligam ao SARS-CoV-2 não garante que sejam anticorpos neutralizantes ou que ofereçam imunidade protetora.[376]
- Alguns testes podem apresentar reatividade cruzada com outros coronavírus, como aqueles que causam o resfriado comum, o que pode resultar em resultados falso-positivos.[431]
- Os testes não devem ser usados para determinar o estado imunológico de um indivíduo ou para tomar decisões sobre agrupar pessoas que residam ou estejam internadas em ambientes congregados (por exemplo, escolas, dormitórios, instalações correcionais) ou sobre pessoas no retorno aos seus locais de trabalho.[431]

## Testes diagnósticos rápidos

### Detecção de anticorpo

- Embora kits de detecção rápida de anticorpos tenham sido aprovados para a detecção qualitativa de anticorpos IgG / IgM contra SARS-CoV-2 em soro, plasma ou sangue total, a OMS não recomenda o uso desses testes fora dos ambientes de pesquisa, pois não foram validados ainda.[436]
- As evidências são particularmente fracas para os testes sorológicos remotos. Uma metanálise revelou que a sensibilidade global dos imunoenaios quimioluminescentes (CLIAs) para IgG ou IgM foi de aproximadamente 98%, e a sensibilidade dos ensaios de imunoadsorção enzimática (ELISA) foi de 84%; no entanto, os imunoenaios de fluxo lateral (LFIAs), que foram desenvolvidos como testes laboratoriais remotos, apresentaram a menor sensibilidade, 66%. A sensibilidade do teste foi maior 3 ou mais semanas após o início dos sintomas. As evidências disponíveis não apoiam o uso dos testes sorológicos remotos existentes.[437]

### Detecção de antígenos

- A testagem dos antígenos se baseia na detecção direta das proteínas virais do SARS-CoV-2 em swabs nasais e outras amostras respiratórias usando-se um imunoenasão de fluxo lateral. Em



geral, os resultados ficam disponíveis em menos de 30 minutos. Embora os testes de antígenos sejam substancialmente menos sensíveis que a RT-PCR, eles oferecem a possibilidade de detecção rápida, econômica e precoce dos casos mais infecciosos nos contextos apropriados. Se usado, o teste deve ocorrer nos primeiros 5 a 7 dias após o início dos sintomas.[438]

- A OMS recomenda o teste de antígenos apenas em determinados cenários em que a RT-PCR não esteja disponível ou em que tempos de resposta prolongados reduzam sua utilidade clínica, desde que o teste atenda aos requisitos mínimos de desempenho de  $\geq 80\%$  de sensibilidade e  $\geq 97\%$  de especificidade em comparação com um ensaio de RT-PCR de referência.[438]

## Exame de imagem torácica

Todos os procedimentos de imagem devem ser realizados de acordo com os procedimentos locais de prevenção e controle da infecção, para evitar a transmissão. O exame de imagem torácico é considerado seguro em gestantes.[439]

Solicite uma radiografia torácica a todos os pacientes com suspeita de pneumonia. Infiltrados pulmonares unilaterais são encontrados em 25% dos pacientes, e infiltrados pulmonares bilaterais são encontrados em 75% dos pacientes.[4] [5] [440] Embora a radiografia torácica pareça ter uma sensibilidade menor em comparação à TC de tórax, ela tem as vantagens de necessitar de menos recursos, associada a doses mais baixas de radiação, ser mais fácil de se repetir sequencialmente e de ser portátil.[441]

Considere solicitar uma TC de tórax. A TC é a modalidade de imagem primária em alguns países, como a China. Pode ser útil para se fazer o diagnóstico, orientar decisões de tratamento de pacientes individuais, auxiliar no diagnóstico de complicações ou fornecer pistas para um diagnóstico alternativo. No entanto, não é diagnóstica para a COVID-19 e as orientações locais devem ser consultadas sobre a realização de uma TC.

A British Society of Thoracic Imaging (BSTI) recomenda o exame de imagem por TC em pacientes com suspeita clínica de COVID-19 que estejam gravemente enfermos, se a radiografia torácica for incerta ou normal. Sem a suspeita de COVID-19, a radiologia é inespecífica e pode representar muitos outros processos de doença. A BSTI, em colaboração com o NHS da Inglaterra, produziu uma ferramenta de apoio à decisão radiológica para ajudar os médicos a decidir se a imagem torácica deve ou não ser solicitada.[379]

[BSTI: radiology decision tool for suspected COVID-19]

Algumas instituições no Reino Unido recomendam uma abordagem mais pragmática para os pacientes com alta suspeita clínica de COVID-19, com TC de tórax recomendada somente após duas radiografias torácicas indeterminadas ou normais em combinação com um teste de RT-PCR negativo.[442]

O American College of Radiology recomenda reservar a TC para pacientes hospitalizados e sintomáticos com indicações clínicas específicas para TC, e enfatiza que uma TC torácica normal não significa que um paciente não tenha COVID-19 e uma TC torácica anormal não é específica para o diagnóstico de COVID-19.[443]

Foram relatados achados de TC torácica anormais em até 97% dos pacientes com COVID-19 em uma metanálise de 50,466 pacientes hospitalizados.[444] Evidências de pneumonia na TC pode preceder um resultado positivo de RT-PCR para SARS-CoV-2 em alguns pacientes.[445] Anormalidades na imagem da TC podem estar presentes nos pacientes assintomáticos. A estimativa combinada da taxa de achados positivos na TC de tórax em casos assintomáticos foi de 62%, enquanto foi de 90% naqueles

que desenvolveram sintomas.[446] Alguns pacientes podem apresentar um achado torácico normal, apesar de uma RT-PCR positiva.[447] Além disso, os resultados do teste de RT-PCR podem ser falso-negativos; portanto, pacientes com achados típicos à TC devem repetir o teste de RT-PCR para confirmar o diagnóstico.[448]

#### Características típicas

- Os achados mais comuns são a opacidade em vidro fosco, isoladamente ou coexistindo com outros achados, como condensação, espessamento septal interlobular ou padrão em mosaico. O padrão de distribuição mais comum é a distribuição posterior bilateral, periférica/subpleural das opacidades, com predominância do lobo inferior. O envolvimento extenso/multilobar com condensações é mais comum nos pacientes idosos e naqueles com doença grave.[449]
- A TC geralmente mostra um aumento no tamanho, número e densidade das opacidades em vidro fosco no período de acompanhamento inicial, com uma progressão para áreas mistas de opacidades em vidro fosco, condensações e padrão em mosaico atingindo a intensidade máxima no dia 10 ao 11, antes de remitir gradualmente ou persistir como fibrose irregular.[449]
- Um pequeno estudo comparativo constatou que pacientes com COVID-19 têm maior probabilidade de comprometimento bilateral com mosqueamento múltiplo e opacidade em vidro fosco, comparado a outros tipos de pneumonia.[450]
- Com frequência, as crianças apresentam TC de tórax normal ou com achados leves. Os sinais mais comuns nas crianças são a opacidade em vidro fosco irregular e, com menos frequência, sombras irregulares inespecíficas, áreas de condensação e sinal de halo. As anormalidades são mais comuns nos lobos inferiores, e são predominantemente unilaterais. Os derrames pleurais são raros. As crianças podem apresentar sinais de pneumonia nos exames de imagem do tórax, apesar de sintomas mínimos ou ausência de sintomas.[451]

#### Características atípicas

- Aumento vascular pulmonar, espessamento septal interlobular ou intralobular, espessamento pleural adjacente, broncogramas aéreos, linhas subpleurais, padrão em mosaico, distorção brônquica, bronquiectasia, sinal de retração vacuolar e sinal em halo são características atípicas. Derrame pleural, derrame pericárdico, cavitação, pneumotórax e linfadenopatia mediastinal também foram raramente relatados.[449]

A OMS recomenda exames de imagem do tórax nos seguintes cenários:[441]

- Pacientes sintomáticos com suspeita de COVID-19 quando o RT-PCR não estiver disponível, os resultados do teste de RT-PCR estiverem atrasados ou o teste inicial de RT-PCR for negativo, mas houver uma alta suspeita clínica de COVID-19 (para o diagnóstico)
- Pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19 que atualmente não estão hospitalizados e apresentam sintomas leves (para decisão entre a internação hospitalar e a alta para casa)
- Pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19 que atualmente não estão hospitalizados e apresentam sintomas moderados a graves (para ajudar na decisão entre internação hospitalar em enfermaria regular ou unidade de terapia intensiva)
- Pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19 que atualmente estão hospitalizados e apresentam sintomas moderados a graves (para informar o tratamento terapêutico).

## Novos exames

Amplificação isotérmica mediada por alça com transcrição reversa (RT-LAMP)

- Os ensaios de amplificação isotérmica mediada por ciclo de transcrição reversa (RT-LAMP) são um teste em desenvolvimento para detectar o RNA viral do SARS-CoV-2. Embora os ensaios sejam simples e rápidos, há menos evidências para seu uso. Foram desenvolvidos ensaios para o SARS-CoV-2, os quais estão sendo avaliados.[452] [453] [454]

#### Ultrassonografia do pulmão

- A ultrassonografia pulmonar é usada como ferramenta diagnóstica em alguns centros como alternativa à radiografia torácica e à TC do tórax. Embora exista apenas evidências de muito baixa certeza embasando sua precisão diagnóstica, ela pode ser útil como uma modalidade de imagem complementar ou alternativa.[441] Ela tem as vantagens da portabilidade, avaliação à beira do leito, exposição reduzida dos profissionais da saúde, processo de esterilização mais fácil, ausência de exposição à radiação ionizante e repetibilidade durante o acompanhamento. Também pode estar mais facilmente disponível nos cenários de recursos limitados. No entanto, ela também tem limitações (por exemplo, é incapaz de discernir a cronicidade de uma lesão), e outras modalidades de imagem podem ser necessárias. As linhas B são o padrão de destaque nos pacientes com COVID-19, ocorrendo com uma frequência agrupada de 97%. Anormalidades na linha pleural também são comuns, com uma frequência agrupada de 70%. Embora esses achados não sejam específicos para a COVID-19, eles aumentam a probabilidade de doença no contexto de um quadro clínico característico. Os outros achados incluem condensações, espessamento pleural e derrame pleural.[455] Pode ser usada em gestantes e crianças.[456] [457]
- [\[BSTI: lung ultrasound \(LUS\) for COVID-19 patients in critical care areas\]](#)

#### Isolamento do vírus

- O isolamento do vírus não é recomendado como procedimento diagnóstico de rotina. Todos os procedimentos que envolvam o isolamento do vírus em culturas de células requerem equipe treinada e instalações com nível de biossegurança 3 (BSL-3).[376]

## Fatores de risco

### Fortes

#### residência/trabalho/viagem para local com alto risco de transmissão

- Pessoas que residem ou trabalham em uma área com alto risco de transmissão (por exemplo, ambientes residenciais fechados, ambiente de ajuda humanitária), pessoas que residem ou viajam para uma área com transmissão comunitária e pessoas que trabalham em um ambiente de saúde (incluindo dentro de unidades de saúde e residências) a qualquer momento nos 14 dias anteriores ao início dos sintomas apresentam maior risco de infecção.[183]

#### contato com um caso provável ou confirmado

- Um contato é uma pessoa que tenha tido qualquer uma das seguintes exposições durante os 2 dias anteriores e os 14 dias após o início dos sintomas de um caso provável ou confirmado: contato face a face com um caso provável ou confirmado dentro de 1 metro (3 pés) e por pelo menos 15 minutos; contato físico direto com um caso provável ou confirmado; cuidado direto de um paciente com COVID-19 provável ou confirmada sem o uso do equipamento de proteção individual recomendado; ou outras situações conforma indicadas pelas avaliações de risco locais.[183]

## idade avançada

- A idade avançada é um fator de risco para a infecção.[184] Dados de um estudo transversal no Reino Unido indicam que pessoas com idades entre 40 e 64 anos correm maior risco de infecção, seguidas por pacientes com 75 anos ou mais e pessoas com idades entre 65 e 74 anos.[185] O risco de doença grave nos adultos aumenta com a idade, com os idosos (com 65 anos ou mais) sob maior risco.[186] [187] A taxa de mortalidade mais alta foi observada em pacientes com 80 anos ou mais.[188] Nos EUA, os pacientes com idade  $\geq 65$  anos representaram 31% de todos os casos, 45% das internações, 53% das internações em unidades de terapia intensiva e 80% das mortes, com a maior incidência de desfechos graves nos pacientes com idade  $\geq 85$  anos.[17] Embora a idade seja um fator de risco independente, o risco nos idosos também está parcialmente relacionado à probabilidade de que os idosos tenham maior chance de terem comorbidades.

## residência em unidade de cuidados de longa permanência

- Foi relatada transmissão disseminada em unidades de cuidados de longa permanência.[70] As pessoas que residem em uma instituição asilar ou unidade de cuidados de longa permanência apresentam maior risco de doença grave.[187] Os residentes de instituições de longa permanência representam aproximadamente um terço do número total de mortes na Inglaterra e no País de Gales; outros países relataram uma experiência semelhante. Provavelmente, isso ocorre devido à escassez de equipamentos de proteção individual, a uma população vulnerável e à falta de testagem.[189] Mais de um terço das instituições de longa permanência na Inglaterra tiveram casos.[190] Um estudo realizado em quatro instituições asilares no Reino Unido revelou que 26% dos residentes morreram durante um período de 2 meses, com a mortalidade por todas as causas aumentando em 203% em comparação com os anos anteriores. Aproximadamente 40% dos residentes apresentaram resultado positivo para o vírus da síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 (SARS-CoV-2), sendo 43% assintomáticos e 18% com sintomas atípicos.[191]

## sexo masculino

- O sexo masculino é um fator de risco para infecção, doença mais grave, prognóstico mais desfavorável e mortalidade.[192] Dados de um estudo transversal no Reino Unido revelaram que as chances ajustadas de um teste positivo foram maiores no sexo masculino (18.4%) em comparação com o sexo feminino (13.3%).[185] Foi levantada a hipótese de que isso pode ser devido à presença dos androgênios, um nível mais baixo de anticorpos contra SARS-CoV-2 em comparação com as mulheres, ou mulheres apresentando uma resposta imunológica mais forte em comparação com os homens; no entanto, mais pesquisas são necessárias.[193] [194] [195]

## etnia

- Pessoas negras, asiáticas e de grupos étnicos minoritários (BAME) têm um risco maior de infecção e piores desfechos, incluindo aumento do risco de mortalidade, em comparação com a população em geral. As razões para isso não estão claras e requerem pesquisas adicionais.[196] Dados de um estudo transversal no Reino Unido revelaram que pacientes do sul da Ásia e negros apresentaram 1.93 e 1.47 chances de suspeita de infecção, respectivamente.[197] A idade média dos pacientes de minorias étnicas foi significativamente menor que a dos pacientes brancos.[198] As minorias étnicas no Reino Unido (incluindo sul da Ásia, leste asiático, negros e outras minorias étnicas) admitidas a hospitais tiveram maior probabilidade de serem internadas em terapia intensiva e necessitarem de ventilação mecânica invasiva em comparação com os pacientes brancos, apesar de gravidade semelhante da doença à internação e de serem mais jovens com menos comorbidades.[199] Também há evidências dos EUA que corroboram 'isso. Dados ajustados pela idade dos Centros de Controle e

Prevenção de Doenças (até 25 de junho) mostram que os índios norte-americanos não hispânicos, nativos do Alasca e negros não hispânicos têm aproximadamente 5 vezes a taxa de hospitalização de brancos não hispânicos, e que hispânicos ou latinos têm aproximadamente 4 vezes a taxa de hospitalização de brancos não hispânicos.[200] No entanto, um estudo de coorte de mais de 11,000 pacientes em 12 estados nos Estados Unidos constatou que não houve diferença na mortalidade intra-hospitalar por todas as causas entre os pacientes negros e brancos após o ajuste para fatores sociodemográficos e comorbidades (por exemplo, idade, sexo, seguro) .[201] Em um estudo com mais de 10,000 pacientes falecidos nos EUA, 35% dos falecidos hispânicos e 30% dos não brancos tinham idade <65 anos, em comparação com 13% dos falecidos brancos não hispânicos.[202]

## presença de comorbidades

- Pessoas com comorbidades estão em maior risco para doença grave e mortalidade.[203] Quanto mais comorbidades uma pessoa tiver, maior será seu risco de doença grave.[204] Nos EUA, aproximadamente 90% dos pacientes hospitalizados tiveram pelo menos uma condição médica subjacente relatada (até 05 de setembro de 2020).[205] As comorbidades mais prevalentes nos adultos com COVID-19 são a hipertensão, o diabetes, a doença respiratória crônica, a doença cardiovascular e outras doenças crônicas, como o câncer.[206] Em um estudo prospectivo de coorte observacional de mais de 20,000 pacientes hospitalizados no Reino Unido, as comorbidades mais comuns foram a doença cardíaca crônica (31%), o diabetes não complicado (21%), a doença pulmonar crônica não asmática (18%) e a doença renal crônica (16%).[16] De forma semelhante, nos EUA, as comorbidades mais comuns foram a doença cardiovascular (32%), o diabetes (30%) e a doença pulmonar crônica (18%). As hospitalizações foram seis vezes mais altas e as mortes foram 12 vezes mais altas nos pacientes com comorbidades em comparação com aqueles sem comorbidades.[207] Estima-se que aproximadamente 56% dos adultos nos EUA correm risco de necessitar de hospitalização devido à COVID-19 em decorrência da presença de pelo menos uma comorbidade. Essas condições subjacentes estão associadas a fatores de risco modificáveis, que, se melhorados por meio de mudanças de estilo de vida, podem melhorar o status de risco de uma pessoa.[208]
- Entre 345 casos pediátricos com informações sobre condições subjacentes, 23% apresentavam pelo menos uma condição subjacente, mais comumente doença pulmonar crônica, doença cardiovascular ou imunossupressão.[209] Aproximadamente 39% das crianças hospitalizadas apresentavam uma condição subjacente em outro estudo. As comorbidades mais prevalentes foram asma, transtornos neurológicos, diabetes, obesidade, doença cardiovascular e doenças malignas/hematológicas.[210]
- Cerca de 32% dos adultos jovens (entre 18 e 25 anos de idade) nos EUA apresentavam condições subjacentes que os colocavam em risco de doença grave, incluindo problemas cardíacos, diabetes, asma, afecções imunológicas, doenças hepáticas e obesidade. O tabagismo (incluindo o uso de cigarros eletrônicos) nos últimos 30 dias também aumentou o risco. A taxa de jovens adultos em risco de doença grave diminuiu para 16% quando se consideraram apenas os não fumantes.[211]

## doença cardiovascular

- Pessoas com problemas cardíacos graves (por exemplo, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, cardiomiopatia, hipertensão pulmonar) apresentam aumento do risco de doença grave.[204] A doença cardiovascular está associada a um aumento de 3 vezes nas chances de infecção grave e no aumento de 11 vezes na mortalidade por todas as causas.[212]

## hipertensão

- Pessoas com hipertensão podem apresentar aumento do risco de doença grave.[204] A hipertensão foi associada ao aumento de desfecho composto desfavorável, incluindo mortalidade, doença grave, síndrome do desconforto respiratório agudo, necessidade de internação em terapia intensiva e progressão da doença.[213] Os pacientes com hipertensão têm um risco 2.27 vezes maior de doença grave e um risco 3.48 vezes maior de fatalidade em comparação com pacientes sem hipertensão.[214]

## diabetes

- Pessoas com diabetes do tipo 2 apresentam um aumento do risco de doença grave. Pessoas com diabetes do tipo 1 ou diabetes gestacional também podem apresentar aumento do risco de doença grave; no entanto, as evidências são limitadas para esses grupos de pacientes.[204] A prevalência combinada de diabetes nos pacientes com COVID-19 é de aproximadamente 15%.[215] O diabetes está associado a um aumento dos riscos de progressão da doença, internação em terapia intensiva, síndrome do desconforto respiratório agudo, ventilação mecânica e mortalidade.[216] [217] O risco de internação em terapia intensiva e mortalidade é significativamente maior nos pacientes com diabetes em comparação com aqueles sem diabetes (razões de risco combinadas de 1.88 e 1.61, respectivamente).[215] Os fatores de risco para prognóstico desfavorável e maior mortalidade nos pacientes com diabetes do tipo 1 ou tipo 2 incluem idade avançada, sexo masculino, etnia não branca, privação socioeconômica, comprometimento renal, história de AVC ou insuficiência cardíaca, níveis mais elevados de hemoglobina glicada (HbA1c), índice de massa corporal mais alto, proteína C-reativa elevada, cetoacidose diabética e uso de insulina.[218] [219] [220] No entanto, os níveis de HbA1c não foram associados à mortalidade em uma grande coorte dos EUA de pacientes hospitalizados com diabetes e COVID-19, enquanto o tratamento com insulina e a obesidade foram fatores de risco fortes e independentes para a mortalidade intra-hospitalar.[221] A hiperglicemia também é um fator de risco independente para prognóstico desfavorável nos pacientes hospitalizados com ou sem diabetes conhecido.[222] [223] Um terço de todas as mortes em pacientes hospitalizados na Inglaterra ocorre em pacientes com diabetes. Pessoas com diabetes do tipo 1 têm 3.50 vezes mais chances de morrer no hospital com COVID-19, enquanto pessoas com diabetes do tipo 2 têm 2.03 vezes mais chances.[224] Os pacientes com diabetes recém-diagnosticado têm um risco maior de mortalidade por todas as causas em comparação com pacientes com diabetes conhecido, hiperglicemia ou glicose normal.[225] O prognóstico desfavorável nesses pacientes é provavelmente devido à natureza síndrômica do diabetes, com os fatores como hiperglicemia, idade avançada e presença de comorbidades (por exemplo, obesidade, hipertensão, doença cardiovascular) todos contribuindo para o aumento do risco.[226]

## doença respiratória crônica

- Não há evidências claras de que as pessoas com asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) tenham maior risco de infecção.[227] [228] As pessoas com DPOC (incluindo enfisema e bronquite crônica) apresentam um aumento do risco de doença grave.[204] A DPOC está associada a um risco 5 vezes maior de infecção grave.[229] As pessoas com asma moderada a grave podem apresentar aumento do risco de doença grave; no entanto, as evidências são limitadas.[204] Não há associação estatisticamente significativa entre asma e risco aumentado de mortalidade nos pacientes com COVID-19.[230] [231] [232] A prevalência de asma entre pacientes com COVID-19 hospitalizados pareceu ser semelhante à prevalência da asma na população geral em um estudo, e a asma não foi um fator de risco independente para intubação.[233] As pessoas com outras doenças pulmonares crônicas (por exemplo, fibrose cística, fibrose pulmonar idiopática) podem apresentar aumento do

risco de doença grave; no entanto, a evidência é limitada.[204] Não há dados sobre se as doenças respiratórias pediátricas (incluindo asma infantil) são fatores de risco para infecção ou gravidade.[234]

### doença renal crônica

- Pessoas com doença renal crônica podem estar sob maior risco de infecção. Dados de um estudo transversal no Reino Unido revelaram que as chances ajustadas de um teste positivo foram maiores nos pacientes com doença renal crônica (32.9%) em comparação com aqueles sem (14.4%).[185] As pessoas com doença renal crônica também apresentam aumento do risco de doença grave.[204] A prevalência de doença renal crônica preexistente nos pacientes com COVID-19 foi de 5.2% (2.3% para doença renal em estágio terminal) e é um fator de risco independente para o desenvolvimento de lesão renal aguda como complicação.[235]

### neoplasia maligna

- As pessoas com câncer apresentam risco maior de infecção, provavelmente em decorrência dos tratamentos imunossupressores e/ou das visitas frequentes ao hospital.[236] Pessoas com câncer também apresentam aumento do risco de doença grave.[204] A prevalência global combinada de câncer em pacientes com COVID-19 é de aproximadamente 2.3%, e está significativamente associada a doença grave.[237] Os pacientes com câncer têm probabilidade 76% maior de apresentarem doença grave que aqueles sem câncer.[238] Eles também apresentam aumento do risco de piores desfechos clínicos, incluindo internação na unidade de terapia intensiva e mortalidade por todas as causas (particularmente aqueles com doença metastática, câncer hematológico ou câncer de pulmão) e parecem deteriorar-se mais rapidamente em comparação com pacientes sem câncer.[239] [240] Pacientes com neoplasias hematológicas (em particular, leucemia) têm um risco maior de doença grave ou crítica e uma alta taxa de mortalidade em comparação com pacientes com tumores sólidos.[241] [242] As razões de chances das taxas de admissão à terapia intensiva e das taxas de mortalidade entre os grupos com câncer e sem câncer foram de 2.88 e 2.25, respectivamente.[243] Os fatores associados a uma maior taxa de mortalidade em adultos incluem idade avançada, sexo masculino, tabagismo, número de comorbidades, capacidade funcional do Eastern Cooperative Oncology Group de 2 ou mais, quimioterapia até 4 semanas antes do início dos sintomas, cirurgia para câncer e câncer ativo.[244] [245] [246] [247] A taxa de mortalidade por todas as causas em pacientes com câncer está significativamente associada ao aumento da idade.[242] As crianças com câncer podem não ser mais vulneráveis à infecção que as crianças sem câncer. Dados limitados mostram que a morbidade geral em pacientes pediátricos com câncer é baixa, com apenas 5% precisando ser hospitalizados devido aos sintomas.[248] Foram relatadas taxas de letalidade de casos entre 6.8% e 21% em adultos com câncer, embora essas taxas devam ser interpretadas com cautela.[249]

### obesidade

- As pessoas com obesidade apresentam aumento do risco de doença grave.[204] Uma análise combinada revelou que as pessoas com obesidade têm um risco 46% maior de infecção, um risco 113% maior de hospitalização, um risco 74% maior de internação em terapia intensiva e um risco 48% maior de mortalidade.[250] Dados de um estudo transversal no Reino Unido revelaram que as chances ajustadas de um teste positivo foram maiores em pacientes com obesidade (20.9%) em comparação com aqueles sem (13.2%).[185] Dados da França estimam que a prevalência de obesidade é 1.35 vezes maior nos pacientes com doença grave em comparação com a população em geral.[251] A obesidade desempenha um papel significativo no risco de morte por COVID-19, particularmente no sexo masculino e nas pessoas mais jovens (<60 anos de idade).[252] O aumento

do índice de massa corporal é um fator de risco significativo para doença grave em gestantes.[253] A obesidade foi a comorbidade mais comum nas crianças e foi significativamente associada à ventilação mecânica em crianças de 2 anos ou mais em um estudo retrospectivo de um único centro em Nova York.[254]

### doença falciforme

- Pessoas com doença falciforme apresentam um aumento do risco de doença grave.[204] Entre 178 pacientes com doença falciforme e COVID-19 nos EUA (idade média dos pacientes <40 anos), 69% foram hospitalizados, 11% foram internados na terapia intensiva e 7% morreram.[255] A infecção pode causar síndrome torácica aguda nos pacientes com doença falciforme.[256] [257]

### transplante de órgão sólido

- Pessoas com um estado imunocomprometido em decorrência de transplante de órgão sólido apresentam aumento do risco de doença grave.[204] Os receptores de transplantes de órgãos podem estar sob maior risco de doença grave ou complicações, progressão clínica mais rápida e uma evolução clínica prolongada em comparação com a população em geral devido à imunossupressão crônica e à presença de condições coexistentes.[258] [259] [260] [261] [262] [263] As taxas de hospitalização e mortalidade em receptores de transplante de fígado são desproporcionalmente altas em comparação com pacientes não transplantados, independentemente da idade ou do tempo após o transplante. Idade avançada e diabetes são fatores de risco significativos para morte entre esses pacientes.[264]

### tabagismo

- Pessoas que são fumantes ou ex-fumantes podem apresentar aumento do risco de doença grave; no entanto, as evidências são limitadas.[204] Os fumantes atuais apresentam um aumento do risco de doença grave ou crítica. Os pacientes com alguma história de tabagismo apresentam um risco significativamente aumentado de doença grave ou crítica, mortalidade intra-hospitalar, progressão da doença e necessidade de ventilação mecânica.[265] Isso pode ser devido ao aumento da expressão nas vias aéreas do receptor da enzima conversora de angiotensina-2 em fumantes.[266] A Organização Mundial da Saúde revisou as evidências disponíveis e concluiu que o tabagismo está associado ao aumento da gravidade da doença e das mortes nos pacientes hospitalizados.[267]

### doença cerebrovascular

- Pessoas com doença cerebrovascular podem apresentar aumento do risco de doença grave; no entanto, as evidências são limitadas.[204] A prevalência combinada de doença cerebrovascular preexistente nos pacientes com COVID-19 é de 4.4%. Os pacientes com doença cerebrovascular preexistente têm chances 2.67 vezes maiores de desfechos desfavoráveis, incluindo internação em terapia intensiva, ventilação mecânica e mortalidade.[268]

### doença hepática crônica

- Pessoas com doença hepática crônica, especialmente a cirrose, podem apresentar aumento do risco de doença grave; no entanto, as evidências são limitadas.[204] A prevalência de doença hepática crônica nos pacientes com COVID-19 é de aproximadamente 3%. A presença de doença hepática crônica está associada a doença mais grave e a mortalidade global.[269] A taxa de mortalidade a 30 dias é maior nos pacientes com cirrose, com as principais causas de morte sendo as complicações respiratórias e a piora súbita da função hepática, causando doença hepática em estágio terminal.[270]



## dislipidemia

- A dislipidemia parece estar associada a um aumento do risco de doença grave, de acordo com uma metanálise.[271]

## doença hepática gordurosa associada a disfunção metabólica

- Os pacientes com COVID-19 podem ter maior probabilidade de ter doença hepática gordurosa associada a disfunção metabólica (DHGA; também chamada doença hepática gordurosa não alcoólica) em comparação com pacientes com COVID-19 não grave.[272] A DHGA está associada a um aumento de 4 a 6 vezes na gravidade da COVID-19.[273] A gravidade da COVID-19 foi associada a faixas etárias mais jovens (<60 anos) e a escores de fibrose-4 (FIB-4) intermediário ou alto em pacientes com DHGA.[274] [275]

## cirurgia

- A mortalidade cirúrgica e as complicações são maiores nos pacientes com COVID-19 em comparação com pacientes sem COVID-19.[276] Um estudo retrospectivo de 34 pacientes na China submetidos a cirurgias eletivas durante o período de incubação da COVID-19 constatou que todos os pacientes desenvolveram pneumonia após a cirurgia. Aproximadamente 44% desses pacientes necessitaram de internação na unidade de terapia intensiva e 20% morreram.[277] As complicações pulmonares pós-operatórias ocorrem em metade dos pacientes com infecção perioperatória por SARS-CoV-2 e estão associadas a maior mortalidade, principalmente em homens e pessoas com 70 anos ou mais.[278]

## gestação

- As gestantes podem apresentar um aumento do risco de doença grave e desfechos adversos da gestação.[204] De acordo com uma análise de 8200 gestantes infectadas, as gestantes tiveram maior probabilidade de serem hospitalizadas, de serem hospitalizadas na unidade de terapia intensiva e de receberem ventilação mecânica em comparação com mulheres não gestantes; no entanto, as taxas de mortalidade não diferiram.[30]

## imunossupressão

- As pessoas imunocomprometidas (por exemplo, transplante hematológico ou de medula óssea, deficiências imunológicas, uso prolongado de corticosteroides ou outros medicamentos imunossupressores) podem apresentar um aumento do risco de doença grave; no entanto, a evidência é limitada.[204] Pacientes com doença inflamatória intestinal que faziam uso de produtos biológicos ou outras terapias imunomoduladoras em longo prazo não apresentaram maior risco de desfechos desfavoráveis; no entanto, o uso recente de corticosteroides pode estar relacionado a piores desfechos.[279] A exposição a glicocorticoides  $\geq 10$  mg/dia (prednisolona) tem sido associada a uma maior chance de hospitalização nos pacientes com doença reumática.[280] Veja também infecção por HIV, abaixo.

## Fracos

### poluição do ar

- Evidências sugerem que pode haver uma associação entre exposição de longa duração à poluição do ar ambiente e COVID-19.[281] [282] O maior número de casos foi registrado nas regiões mais poluídas da Itália, com os pacientes com apresentando doença mais grave necessitando de cuidados intensivos. A mortalidade foi 2 vezes maior nas regiões poluídas em comparação com outras regiões.[283] Um estudo constatou que, dos óbitos por COVID-19 em 66 regiões administrativas da

Itália, Espanha, França e Alemanha, 78% deles ocorreram em apenas cinco regiões, sendo essas regiões as mais poluídas em termos de dióxido de nitrogênio.[284] Um estudo de pré-impressão da Universidade de Harvard revelou que pessoas que vivem em regiões dos EUA com altos níveis de poluição do ar têm maior probabilidade de morrer de COVID-19 do que aquelas que vivem em áreas menos poluídas. Os pesquisadores revelaram que um aumento de 1 micrograma/m<sup>3</sup> de material particulado fino está associado a um aumento de 8% na taxa de mortalidade por COVID-19.[285]

## clima e latitude

- A distribuição dos surtos comunitários ao longo de medidas de latitude, temperatura e umidade restritas é consistente com o comportamento de um vírus respiratório sazonal.[286] As evidências sugerem que condições de tempo frio e seco podem aumentar a transmissão e condições de tempo quente e úmido podem reduzir a taxa de infecções; no entanto, as evidências ainda não são suficientes para comprovar causalidade.[287] No entanto, há outra evidência que sugere que a temperatura ambiente não tem impacto significativo sobre a transmissão, especialmente durante o estágio pandêmico de um novo patógeno.[288] [289] [290] Mais pesquisas são necessárias sobre como as condições climáticas influenciam a transmissão, uma vez que temperaturas mais baixas já foram associadas ao aumento da transmissão de outros coronavírus. Latitudes mais altas também podem estar associadas ao aumento do risco de casos e mortes em alguns países.[291] Foi encontrada uma correlação positiva entre menores taxas de mortalidade e a proximidade do país com o equador, sugerindo uma correlação entre a exposição à luz solar (e os níveis de vitamina D) e a menor mortalidade.[292]

## residência em áreas urbanas ou carentes

- Dados de um estudo transversal no Reino Unido revelaram que as chances ajustadas de um teste positivo foram maiores em pessoas que moravam em áreas urbanas (26.2%) em comparação com pessoas que moravam em áreas rurais (5.6%), e em pessoas que moravam em áreas mais carentes (29.5%) em comparação com pessoas que moravam em áreas menos carentes (7.7%).[185]

## deficiência de vitamina D

- Um estudo de coorte retrospectivo de centro único sugere que a deficiência de vitamina D desempenha um papel no risco de infecção.[293] Um estudo de base populacional realizado em Israel constatou que os pacientes que tiveram testes positivos para COVID-19 tinham níveis plasmáticos de vitamina D significativamente mais baixos quando comparados aos que tiveram testagem negativa. A análise univariada demonstrou uma associação entre baixos níveis plasmáticos de vitamina D e uma probabilidade aumentada de internação hospitalar. O estudo concluiu que um baixo nível plasmático de vitamina D parece ser um fator de risco independente para infecção por COVID-19 e hospitalização.[294] Um pequeno estudo observacional retrospectivo pré-impressão (sem revisão por pares) também sugere uma ligação entre insuficiência de vitamina D e gravidade da COVID-19.[295] São necessárias pesquisas adicionais.[296] [297] [298] [299]

## Uso de inibidor da enzima conversora da angiotensina (IECA)/antagonista do receptor de angiotensina II

- Havia originalmente a preocupação de que as pessoas que estivessem tomando esses medicamentos pudessem apresentar um aumento do risco de infecção ou doença mais grave devido à up-regulation da expressão do receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2).[300] No entanto, evidências de alta certeza sugerem que o uso desses medicamentos não está associado a doença grave, e evidências de certeza moderada sugerem que não há associação entre o

uso desses medicamentos e um resultado positivo do teste para SARS-CoV-2 entre pacientes sintomáticos.[301] [302] Apesar desta evidência tranquilizadora, outra metanálise revelou que o uso de antagonistas do receptor da angiotensina II, e não inibidores da ECA (iECAs), pode aumentar o risco de infecção por SARS-CoV-2 em adultos <60 anos de idade.[303] Um estudo de coorte prospectivo com mais de 19,000 pacientes na Inglaterra revelou que esses medicamentos foram associados a um risco significativamente reduzido de COVID-19 e não foram associados a um aumento do risco de terapia intensiva. No entanto, as variações entre os grupos étnicos aumentam a possibilidade de efeitos étnico-específicos.[304] O National Institute for Health and Care Excellence do Reino Unido afirma que não se pode concluir se esses medicamentos aumentam ou diminuem o risco de desenvolvimento de COVID-19 ou doença grave com base nas evidências atualmente disponíveis.[305] As sociedades profissionais recomendam que os pacientes que já usam esses medicamentos continuem a tomá-los.[306] [307] [308]

### uso de estatina

- Existe uma preocupação de que as pessoas que estão tomando esses medicamentos possam apresentar um aumento do risco de infecção ou doença mais grave, pois as estatinas aumentam a expressão de ECA2 em animais de laboratório e podem promover a ativação da via inflamatória na síndrome do desconforto respiratório agudo, levando a doença mais grave.[300] No entanto, um estudo retrospectivo de quase 14,000 pacientes constatou que o uso de estatina esteve associado a um menor risco de mortalidade por todas as causas nos pacientes com COVID-19, possivelmente devido aos efeitos imunomoduladores das estatinas. Uma metanálise de quatro estudos retrospectivos também sugere um risco reduzido de doença fatal ou grave entre os usuários de estatinas.[309] Pesquisas adicionais sobre os potenciais efeitos terapêuticos ou prejudiciais das estatinas são necessárias.[310]

### uso de inibidor da bomba de prótons

- Os inibidores da bomba de prótons (IBP) são conhecidos por aumentar o risco de infecções devido à hipocloridria. Há evidências de uma relação independente, dose-resposta, entre uso de medicamentos anti-secretores e positividade para a COVID-19. Pessoas que tomam IBPs tiveram chances significativamente aumentadas de relatarem um teste positivo para COVID-19 em comparação com pessoas que não tomavam IBPs. Pessoas que tomam antagonistas H2 não apresentaram aumento do risco.[311] Os pacientes que tomam IBPs também podem apresentar aumento do risco de desfechos clínicos graves.[312]

### Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)

- Ainda não está claro se a infecção por HIV influencia a infecção e a evolução da doença. No entanto, os homens afetados por complicações relacionadas à terapia antirretroviral podem estar em maior risco de doença grave.[313]

### doença autoimune

- Em geral, a doença autoimune não parece estar associada a um maior risco de infecção.[314] [315] Pacientes com doença reumática autoimune podem ser mais suscetíveis à infecção em comparação com a população em geral, embora os dados sejam escassos.[316] A doença autoimune foi associada a um risco ligeiramente aumentado de gravidade e mortalidade da doença; no entanto, isso não foi estatisticamente significativo.[317] O risco de mortalidade parece estar associado à idade avançada e à presença de comorbidades, mesmo em pacientes com doença autoimune, em vez da própria doença autoimune ou do uso de medicamentos imunossupressores.[318] Nos pacientes

com esclerose múltipla, a incapacidade neurológica, a idade e a obesidade foram fatores de risco para doença grave.[319] Evidências fracas sugerem que pessoas com doença inflamatória intestinal podem estar um pouco protegidas contra infecções, provavelmente devido ao tratamento continuado para a doença.[320] Pesquisas adicionais são necessárias, pois há preocupação sobre o risco de infecção nesses pacientes.

### doenças neurológicas

- Pessoas com condições neurológicas (por exemplo, demência) podem apresentar aumento do risco de doença grave; no entanto, as evidências são limitadas.[204]

### talassemia

- Pessoas com talassemia podem apresentar aumento do risco de doença grave; no entanto, as evidências são limitadas.[204]

### crianças com certas condições subjacentes

- As crianças podem apresentar aumento do risco de doença grave se tiverem certas condições (por exemplo, obesidade, diabetes, asma e doença pulmonar crônica, imunossupressão); forem clinicamente complexas; apresentarem distúrbios genéticos, neurológicos ou metabólicos sérios; ou tiverem cardiopatia congênita. No entanto, as evidências são limitadas.[204]

### grupo sanguíneo A#

- Pessoas com grupo sanguíneo A parecem apresentar aumento do risco de infecção, enquanto pessoas com grupo sanguíneo O têm risco reduzido (os grupos sanguíneos B e AB não foram significativamente associados à infecção).[321] Um estudo de associação genômica ampla revelou que pacientes com grupo sanguíneo A têm aumento do risco de 45% de insuficiência respiratória em comparação com outros grupos sanguíneos. Ele também encontrou um efeito protetor no grupo sanguíneo O. Dois loci cromossômicos foram associados à insuficiência respiratória e um deles coincidiu com o locus do grupo sanguíneo ABO.[322]

### disbiose intestinal

- Existem algumas novas evidências de que a disfunção da microbiota intestinal pode estar implicada na patogênese da COVID-19, embora isso ainda esteja para ser confirmado. Os pacientes parecem ter uma depleção de comensais benéficos (*Eubacterium ventriosum*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia* e *Lachnospiraceae* taxa) e um supercrescimento de patógenos oportunistas (*Clostridium hathewayi*, *Actinomyces viscosus*, *Bacteroides nordii*) durante a hospitalização. A configuração do microbioma intestinal tem sido associada à gravidade da doença.[323] [324] [325]

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

#### febre (comum)

- Relatada em aproximadamente 77% dos pacientes.[49] Em uma série de casos, apenas 44% dos pacientes tinham febre à apresentação, mas 89% dos pacientes tiveram febre após a hospitalização.[7] A evolução pode ser prolongada e intermitente, e alguns pacientes podem ter calafrios. Nas crianças, a febre pode estar ausente ou ser breve e remitir rapidamente.[13]

#### tosse (comum)

- Relatada em aproximadamente 68% dos pacientes.[49] A tosse geralmente é seca; no entanto, uma tosse produtiva foi relatada em alguns pacientes.

### **dispneia (comum)**

- Relatada em aproximadamente 38% dos pacientes.[49] O tempo médio do início dos sintomas até o desenvolvimento da dispneia é de 5 a 8 dias.[4] [5] [6] Ela é menos comum em crianças, mas o sinal mais comum em neonatos.[377] Pode durar semanas após o início dos sintomas. Sibilância foi relatada em 17% dos pacientes.[458]

### **olfato/paladar alterados (comum)**

- A disfunção olfatória (anosmia/hiposmia) foi relatada em aproximadamente 41% dos pacientes, e a disfunção gustativa (ageusia/disgeusia) foi relatada em aproximadamente 35% dos pacientes.[49] A prevalência parece ser maior nos estudos europeus.[459] Pode ser um sintoma inicial antes do início de outros sintomas ou pode ser o único sintoma em pacientes com doença leve a moderada.[460] A remissão completa ou melhora sintomática foi relatada em 89% dos pacientes 4 semanas após o início.[461]

## **Outros fatores de diagnóstico**

### **fadiga (comum)**

- Relatada em aproximadamente 30% dos pacientes.[49] Os pacientes também podem relatar mal-estar. A fadiga e a exaustão podem ser extremas e prolongadas, mesmo nos pacientes com doença leve.

### **mialgia ou artralgia (comum)**

- Relatadas em aproximadamente 17% (mialgia) e 11% (artralgia) dos pacientes.[458]

### **produção de escarro/expectoração (comum)**

- Relatada em aproximadamente 18% dos pacientes.[49]

### **constricção torácica (comum)**

- Relatada em aproximadamente 22.9% dos pacientes.[409]

### **sintomas gastrointestinais (comum)**

- Relatados em 20% dos pacientes. A prevalência ponderada combinada de sintomas específicos é a seguinte: perda de apetite 22.3%; diarreia 2.4%; náusea/vômito 9%; e dor abdominal 6.2%. Os sintomas gastrointestinais parecem ser mais prevalentes fora da China, embora isso possa ser devido à maior conscientização e relato desses sintomas à medida que a pandemia progrediu.[462] Os sintomas gastrointestinais não estão associados a uma maior probabilidade de testes positivos para COVID-19; no entanto, anorexia e diarreia, quando combinadas com perda de olfato/paladar e febre, foram 99% específicas para infecção por COVID-19 em um estudo de caso-controle prospectivo.[463] As crianças podem apresentar sintomas gastrointestinais mais comumente que os adultos, principalmente neonatos e bebês, e eles podem ser os únicos sintomas.[377] A hematoquezia foi relatada.[464]

### **faringite (comum)**

- Relatada em aproximadamente 16% dos pacientes.[49] Em geral, apresenta-se no início da evolução clínica.

**cefaleia (comum)**

- Relatada em aproximadamente 16% dos pacientes.[49]

**tontura (comum)**

- Relatada em aproximadamente 11% dos pacientes.[458]

**sintomas neurológicos (comum)**

- Confusão foi relatada em aproximadamente 11% dos pacientes.[458] A prevalência de confusão/delirium e agitação é alta (65% e 69%, respectivamente) nos pacientes em unidades de terapia intensiva.[465] O delirium está associado a um aumento do risco de mortalidade, e o início rápido pode indicar deterioração clínica.[466] Ansiedade, depressão e problemas para dormir também foram relatados.[5]

**sintomas oculares (comum)**

- Relatados em 11.2% dos pacientes. O sintoma ocular mais comum é a conjuntivite unilateral ou bilateral. Os outros sintomas relatados incluem a dor ocular, o olho seco e as moscas volantes. A maioria dos sintomas são leves e duram de 4 a 14 dias sem complicações. Os sintomas prodrômicos ocorrem em 12.5% dos pacientes.[467] Sintomas oculares leves (por exemplo, secreção conjuntival, esfregar os olhos, congestão conjuntival) foram relatados em 22.7% das crianças em um estudo transversal. Crianças com sintomas sistêmicos tiveram maior probabilidade de desenvolver sintomas oculares.[468]

**sintomas cutâneos (incomum)**

- A prevalência combinada das lesões cutâneas em geral é de 5.7%. Os sintomas mais comuns são uma apresentação semelhante ao exantema viral (4.2%), erupção cutânea maculopapular (3.8%) e lesões vesiculobolhosas (1.7%). As outras manifestações incluem urticária, lesões do tipo frieira, livedo reticular e gangrena dos dedos das mãos/pés.[469] No COVID Symptom Study do Reino Unido, 17% dos entrevistados relataram erupção cutânea como o primeiro sintoma da doença, e 21% dos entrevistados relataram erupção cutânea como o único sinal clínico.[470] Não se sabe ao certo se as lesões cutâneas provêm da infecção viral, de consequências sistêmicas da infecção ou dos medicamentos que o paciente possa estar usando. São necessários mais dados para entender melhor o envolvimento cutâneo.

**rinorreia/congestão nasal (incomum)**

- Rinorreia foi relatada em aproximadamente 8% dos pacientes, e congestão nasal foi relatada em aproximadamente 5% dos pacientes.[458]

**dor torácica (incomum)**

- Relatada em aproximadamente 7% dos pacientes.[458] Pode indicar pneumonia.

**hemoptise (incomum)**

- Relatada em aproximadamente 2% dos pacientes.[458] Pode ser um sintoma de embolia pulmonar.[471]

**murmúrios brônquicos (incomum)**

- Pode indicar pneumonia.

**taquipneia (incomum)**

- Pode estar presente em pacientes com desconforto respiratório agudo.

**taquicardia (incomum)**

- Pode estar presente em pacientes com desconforto respiratório agudo.

**cianose (incomum)**

- Pode estar presente em pacientes com desconforto respiratório agudo.

**estertores na ausculta (incomum)**

- Pode estar presente em pacientes com desconforto respiratório agudo.

## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<p><b>reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) em tempo real</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Solicite uma RT-PCR para SARS-CoV-2 nos pacientes com suspeita de infecção sempre que possível (consulte a seção Critérios).[376]</li> <li>Baseie as decisões sobre quem testar em fatores clínicos e epidemiológicos.[376] Consulte as autoridades de saúde locais para obter orientação, pois as prioridades de teste dependem das recomendações locais e dos recursos disponíveis.</li> <li>No Reino Unido, o teste é recomendado em: (1) pessoas da comunidade com sintomas de tosse recente contínua, temperatura alta ou olfato/paladar alterado; (2) pessoas que necessitem de internação hospitalar e que tenham evidência clínica ou radiológica de pneumonia ou síndrome do desconforto respiratório agudo, ou doença semelhante à gripe (influenza), ou olfato/paladar alterado isoladamente ou em combinação com quaisquer outros sintomas.[374] [414]</li> <li>Nos EUA, o teste é recomendado para todas as pessoas com sintomas. O teste também pode ser considerado em pessoas que estiveram em contato próximo por pelo menos 15 minutos com uma pessoa com infecção por SARS-CoV-2 conhecida, se forem considerados indivíduos vulneráveis ou se as autoridades de saúde pública o recomendarem. Os testes não são mais recomendados em pessoas assintomáticas que não tiverem tido contato próximo com uma pessoa com infecção conhecida.[415]</li> <li>A amostra ideal para a testagem depende do quadro clínico e do tempo desde o início dos sintomas. A Organização Mundial da Saúde recomenda amostras do trato respiratório superior (swabs nasofaríngeos e/ou orofaríngeos) para infecções em estágio inicial, especialmente os casos assintomáticos ou leves, e amostras do trato respiratório inferior (escarro e/ou aspirado endotraqueal ou lavado broncoalveolar nos pacientes com doença respiratória mais grave) para infecções em estágio avançado ou pacientes nos quais haja forte suspeita de infecção e o teste de amostra do trato respiratório superior foi negativo. Outras amostras (por exemplo, swab do corneto médio nasal, swab das narinas anteriores, lavado/aspirado nasal/nasofaríngeo, saliva, fezes) podem ser recomendadas em algumas circunstâncias; consulte as orientações locais.[376] [420]</li> <li>Um resultado positivo de RT-PCR confirma a infecção por SARS-CoV-2. Se o resultado for negativo e ainda houver uma suspeita clínica de infecção (por exemplo, uma ligação epidemiológica, achados típicos na radiografia, ausência de outra etiologia), colete uma nova amostra do paciente e repita o teste. Um resultado positivo confirma a infecção. Se um segundo teste for negativo, considere a testagem sorológica (ver abaixo).[376]</li> <li>Limitações do teste: a RT-PCR detecta o RNA viral, mas não é totalmente compreendido como ele representa o vírus infeccioso, o que, em última análise, poderia levar a restrições a pessoas que não apresentem risco de infecção.[422] A sensibilidade combinada é de 86% e a especificidade combinada é de 96%. A precisão depende da prevalência da doença em uma determinada população; quanto menor a prevalência da doença, menor a probabilidade pós-</li> </ul>	<p><b>positiva para RNA viral para síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 (SARS-CoV-2); pode ser positiva para vírus da influenza A e B e outros patógenos respiratórios</b></p>



Exame	Resultado
<p>teste.[424] A interpretação do resultado do exame também depende da precisão do teste e da probabilidade pré-teste (ou risco estimado de doença) antes da testagem.[425] Há maior probabilidade de resultados falso-positivos quando a prevalência é moderada a baixa, e eles podem ser causados por um erro de laboratório ou uma reação cruzada com anticorpos formados pela exposição atual e prévia a infecções sazonais por coronavírus humanos (por exemplo, resfriado comum).[427] [428]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Também colete swabs nasofaríngeos para descartar a gripe (influenza) e outras infecções respiratórias, de acordo com as orientações locais. É importante observar que podem ocorrer coinfeções, e um exame positivo para um patógeno não COVID-19 não descarta a COVID-19.[2] [421] Um ensaio multiplex de teste único para diagnosticar infecção causada por influenza A, influenza B e SARS-CoV-2 está disponível nos EUA.[472]</li> </ul>	
<p><b>oximetria de pulso</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solicitar para pacientes com doença grave.</li> <li>• Recomendada para pacientes com dificuldade respiratória e cianose.</li> <li>• Os médicos devem estar cientes de que os pacientes com COVID-19 podem desenvolver "hipóxia silenciosa": suas saturações de oxigênio podem cair para níveis baixos e precipitar a insuficiência respiratória aguda sem a presença de sintomas óbvios de desconforto respiratório. Apenas uma pequena proporção de pacientes apresenta disfunção de outros órgãos, o que significa que, após a fase inicial de deterioração aguda, os métodos tradicionais de reconhecimento de deterioração adicional (por exemplo, o National Early Warning Score 2 [NEWS2]) podem não ajudar a prever os pacientes que passam a desenvolver insuficiência respiratória.[406]</li> </ul>	<p><b>pode revelar baixa saturação de oxigênio (SpO<sub>2</sub> &lt;90%)</b></p>
<p><b>gasometria arterial</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solicitar para pacientes com doença grave, pois é indicada para detectar hipercapnia ou acidose.</li> <li>• Recomendada para pacientes com dificuldade respiratória e cianose que apresentam baixa saturação de oxigênio (SpO<sub>2</sub> &lt;90%).</li> </ul>	<p><b>pode mostrar baixa pressão parcial de oxigênio</b></p>
<p><b>Hemograma completo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solicitar para pacientes com doença grave.</li> <li>• Linfopenia, leucocitose, trombocitopenia, eosinófilos diminuídos, hemoglobina diminuída e alta proporção de neutrófilos para linfócitos estão significativamente associadas à doença grave e podem ser úteis para prever a progressão da doença. Os casos graves têm maior probabilidade de se manifestarem com linfopenia e trombocitopenia, mas não com leucopenia.[473]</li> <li>• Contagem absoluta dos principais subconjuntos de linfócitos, particularmente a contagem de células T CD4+ e CD8+, está significativamente reduzida nos pacientes com doença grave.[474]</li> <li>• A trombocitopenia de fase tardia (isto é, ocorrendo 3 semanas ou mais após o início dos sintomas) foi relatada, mas é incomum.[475]</li> </ul>	<p><b>linfopenia; leucocitose; leucopenia; trombocitopenia; eosinófilos diminuídos; hemoglobina diminuída</b></p>
<p><b>perfil metabólico completo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solicitar para pacientes com doença grave.</li> <li>• As enzimas hepáticas, bilirrubina total, creatinina e ureia sérica elevadas e a hipoalbuminemia estão significativamente associadas a doença grave e podem ser úteis para prever a progressão da doença.[473]</li> </ul>	<p><b>enzimas hepáticas elevadas; bilirrubina total elevada; comprometimento renal; hipoalbuminemia; distúrbios eletrolíticos</b></p>

Exame	Resultado
<ul style="list-style-type: none"> <li>A hipocalcemia foi relatada em 54% dos pacientes.[476] A hipocalcemia foi relatada em 63% dos pacientes.[477] Outros distúrbios eletrolíticos podem estar presentes.</li> </ul>	
<p><b>nível glicêmico</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Solicitar para pacientes com doença grave.</li> <li>Foi demonstrado que a hiperglicemia não controlada agrava o prognóstico em todos os pacientes, não apenas nos pacientes com diabetes.[478] [479] [480]</li> </ul>	<b>variável</b>
<p><b>coagulograma</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Solicitar para pacientes com doença grave.</li> <li>Dímero D elevado e tempo de protrombina prolongado estão significativamente associados a doença grave e podem ser úteis para prever a progressão da doença.[473]</li> <li>O risco de doença grave e mortalidade é 2 vezes e 4 vezes maior, respectivamente, nos pacientes com níveis elevados de dímero D.[481] Pacientes com níveis muito altos de dímero D têm um aumento do risco de trombose.[482] [483]</li> </ul>	<b>dímero D elevado; prolongamento do tempo de protrombina; fibrinogênio elevado</b>
<p><b>biomarcadores cardíacos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Solicitar para pacientes com doença grave.</li> <li>A troponina I sérica elevada e a creatina quinase fração miocárdica (CK-MB) estão significativamente associadas a doença grave e podem ser úteis para prever a progressão da doença.[473]</li> <li>Outros biomarcadores cardíacos (por exemplo, peptídeo natriurético do tipo B, troponina cardíaca T) também podem estar elevados e estão associados a doença grave e desfechos piores.[484] [485]</li> <li>Verificou-se que a CK-MB está elevada na doença leve em crianças. O significado disso é desconhecido.[412]</li> </ul>	<b>pode estar elevada</b>
<p><b>proteína C-reativa sérica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Solicitar para pacientes com doença grave.</li> <li>A proteína C-reativa elevada está significativamente associada a doença grave e pode ser útil para prever a progressão da doença.[473]</li> </ul>	<b>pode estar elevada</b>
<p><b>velocidade de hemossedimentação sérica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Solicitar para pacientes com doença grave.</li> <li>Geralmente elevada nos pacientes com COVID-19.[410]</li> </ul>	<b>pode estar elevada</b>
<p><b>concentração sérica de lactato desidrogenase</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Solicitar para pacientes com doença grave.</li> <li>A lactato desidrogenase sérica elevada está significativamente associada a doença grave e pode ser útil para prever a progressão da doença.[473]</li> </ul>	<b>pode estar elevada</b>
<p><b>nível sérico de interleucina-6</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Solicitar para pacientes com doença grave.</li> <li>O nível elevado de interleucina 6 está significativamente associado à doença grave e pode ser útil para prever a progressão da doença.[473]</li> <li>Menos provável que esteja elevado nas crianças.[486]</li> </ul>	<b>pode estar elevada</b>
<p><b>procalcitonina sérica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Solicitar para pacientes com doença grave.</li> </ul>	<b>pode estar elevada</b>

Exame	Resultado
<ul style="list-style-type: none"> <li>• A procalcitonina sérica elevada está significativamente associada à doença grave e pode ser útil para prever a progressão da doença.[473]</li> <li>• A procalcitonina sérica elevada pode ser mais comum nas crianças.[404]</li> <li>• Pode estar elevada em pacientes com infecções bacterianas secundárias.[4] [5]</li> <li>• Não há evidências suficientes para recomendar a testagem rotineira da procalcitonina para servir de base para decisões sobre o uso de antibióticos.[487]</li> <li>• No entanto, ela pode ser útil para limitar o uso excessivo de antibióticos em pacientes com pneumonia relacionada à COVID-19.[488]</li> </ul>	
<p><b>nível de ferritina sérica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solicitar para pacientes com doença grave.</li> <li>• Pode indicar o desenvolvimento da síndrome de liberação de citocinas.[489]</li> </ul>	<b>pode estar elevada</b>
<p><b>nível de amiloide A sérica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solicitar para pacientes com doença grave.</li> <li>• Os níveis aumentam na doença grave; portanto, podem ser úteis como biomarcador para prever a progressão da doença.[490]</li> </ul>	<b>pode estar elevada</b>
<p><b>creatinquinase e mioglobina séricas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solicitar para pacientes com doença grave.</li> <li>• A creatina quinase e a mioglobina séricas elevadas estão significativamente associadas a doença grave e podem ser úteis para prever a progressão da doença.[473]</li> </ul>	<b>pode estar elevada</b>
<p><b>hemoculturas e culturas de escarro</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colete amostras de escarro e de sangue para cultura em todos os pacientes com doença grave ou crítica para descartar outras causas de infecção do trato respiratório inferior e sepse, principalmente os pacientes com história epidemiológica atípica.[2]</li> <li>• O teste é mais útil quando há preocupações relativas a patógenos resistentes a vários medicamentos.[488]</li> <li>• As amostras devem ser coletadas antes de iniciar o regime antimicrobiano empírico, se possível.</li> </ul>	<b>negativa para infecção bacteriana</b>
<p><b>radiografia torácica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Solicitar para todos os pacientes com suspeita de pneumonia.</li> <li>• Infiltrados pulmonares unilaterais são encontrados em 25% dos pacientes, e infiltrados pulmonares bilaterais são encontrados em 75% dos pacientes.[4] [5] [440]</li> <li>• Embora a radiografia torácica pareça ter uma sensibilidade menor em comparação à TC de tórax, ela tem as vantagens de necessitar de menos recursos, associada a doses mais baixas de radiação, ser mais fácil de se repetir sequencialmente e de ser portátil.[441]</li> </ul>	<b>infiltrados pulmonares unilaterais ou bilaterais</b>

## Exames a serem considerados

Exame	Resultado
<p><b>tomografia computadorizada (TC) torácica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Considere uma TC torácica. Consulte as orientações locais sobre a realização de uma TC. A British Society of Thoracic Imaging (BSTI) recomenda o exame de imagem por TC em pacientes com suspeita clínica de COVID-19 que estejam gravemente enfermos, se a radiografia torácica for incerta ou normal. [BSTI: radiology decision tool for suspected COVID-19] Algumas instituições no Reino Unido recomendam uma abordagem mais pragmática para os pacientes com alta suspeita clínica de COVID-19, com TC de tórax recomendada somente após duas radiografias torácicas indeterminadas ou normais em combinação com um teste de RT-PCR negativo.[442] O American College of Radiology recomenda reservar a TC para pacientes hospitalizados e sintomáticos com indicações clínicas específicas para TC, e enfatiza que uma TC torácica normal não significa que um paciente não tenha COVID-19 e uma TC torácica anormal não é específica para o diagnóstico de COVID-19.[443]</li> <li>• Achados anormais à TC torácica foram relatados em até 97% dos pacientes hospitalizados.[444] Evidências de pneumonia à TC podem preceder um resultado positivo de RT-PCR para SARS-CoV-2 em alguns pacientes.[445] Anormalidades na imagem da TC podem estar presentes nos pacientes assintomáticos. A estimativa combinada da taxa de achados positivos na TC de tórax em casos assintomáticos foi de 62%, enquanto foi de 90% naqueles que desenvolveram sintomas.[446] Alguns pacientes podem apresentar um achado torácico normal, apesar de uma RT-PCR positiva.[447] Além disso, os resultados do teste de RT-PCR podem ser falso-negativos; portanto, pacientes com achados típicos de TC devem repetir o teste de RT-PCR para confirmar o diagnóstico.[448]</li> <li>• Os achados mais comuns são a opacidade em vidro fosco, isoladamente ou coexistindo com outros achados, como condensação, espessamento septal interlobular ou padrão em mosaico. O padrão de distribuição mais comum é a distribuição posterior bilateral, periférica/subpleural das opacidades, com predominância do lobo inferior. O envolvimento extenso/multilobar com condensações é mais comum nos pacientes idosos e naqueles com doença grave. Aumento vascular pulmonar, espessamento septal interlobular ou intralobular, espessamento pleural adjacente, broncogramas aéreos, linhas subpleurais, padrão em mosaico, distorção brônquica, bronquiectasia, sinal de retração vacuolar e sinal em halo são características atípicas. Derrame pleural, derrame pericárdico, cavitação, pneumotórax e linfadenopatia mediastinal também foram raramente relatados.[449]</li> <li>• Com frequência, as crianças apresentam TC do tórax normal ou com achados leves. Os sinais mais comuns nas crianças são a opacidade irregular em vidro fosco e, com menos frequência, sombras irregulares inespecíficas, áreas de condensação e sinal de halo. As anormalidades são mais comuns nos lobos inferiores, e são predominantemente unilaterais. Derrames pleurais são raros.[451]</li> <li>• A TC geralmente mostra um aumento no tamanho, número e densidade das opacidades em vidro fosco no período de acompanhamento inicial, com uma progressão para áreas mistas de opacidades em vidro fosco, condensações e padrão em mosaico</li> </ul>	<p><b>opacidade em vidro fosco isoladamente ou coexistindo com outros achados (por exemplo, condensação, espessamento septal interlobular, padrão em mosaico); distribuição bilateral, periférica/subpleural, posterior com predominância do lobo inferior</b></p>

Exame	Resultado
<p>atingindo a intensidade máxima no dia 10 ao 11, antes de remitir gradualmente ou persistir como fibrose irregular.[449]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• O valor preditivo positivo foi baixo (1,5% a 30,7%) nas regiões de baixa prevalência, e o valor preditivo negativo variou de 95,4% a 99,8% em uma metanálise. A sensibilidade e a especificidade agrupadas foram de 94% e 37%, respectivamente.[491] Uma sensibilidade de 96% foi relatada em outra metanálise.[492]</li> <li>• Em um coorte com mais de 1000 pacientes em uma área hiperendêmica da China, a TC torácica apresentou maior sensibilidade ao diagnóstico de COVID-19 que a RT-PCR inicial de amostras de swab (88% versus 59%). A melhora dos achados anormais à TC também precedeu a mudança de positividade para negatividade da RT-PCR nessa coorte durante a recuperação. A sensibilidade da TC torácica foi de 97% nos pacientes que tiveram resultados positivos da RT-PCR. No entanto, nesse cenário, 75% dos pacientes com resultados negativos da RT-PCR também apresentaram achados positivos à TC torácica. Desses pacientes, 48% foram considerados casos altamente prováveis, enquanto 33% foram considerados casos prováveis.[493]</li> </ul> <p>[Fig-2]</p>	
<p><b>sorologia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Não pode ser usada como diagnóstico independente para as infecções agudas; no entanto, pode ser útil em vários cenários (por exemplo, teste molecular negativo, diagnóstico de pacientes com apresentação tardia ou sintomas prolongados, estudos de sorovigilância).[376] [430]</li> <li>• [BMJ practice pointer: testing for SARS-CoV-2 antibodies]</li> <li>• A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a coleta de uma amostra pareada de soro, uma amostra na fase aguda e uma na fase de convalescença 2 a 4 semanas depois, nos pacientes em que haja forte suspeita de infecção e o resultado do RT-PCR seja negativo. A soroconversão ou um aumento nos títulos de anticorpos em soros pareados ajudam a confirmar se a infecção é recente e/ou aguda. Se o teste da amostra inicial for positivo, isso pode ser devido a uma infecção pregressa que não esteja relacionada a doença vigente. A soroconversão pode ser mais rápida e robusta nos pacientes com doença grave em comparação com aqueles com doença leve ou infecção assintomática.[376]</li> <li>• Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças recomendam o teste sorológico como um método para apoiar o diagnóstico da infecção aguda nos pacientes que se apresentem tardiamente (ou seja, 9 a 14 dias após o início dos sintomas), além de outros métodos de detecção viral (por exemplo, RT-PCR, testes de detecção de antígenos), ou pacientes que apresentem complicações tardias (por exemplo, síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica em crianças).[431]</li> <li>• A Infectious Diseases Society of America recomenda a testagem sorológica nas seguintes circunstâncias: avaliação de pacientes com alta suspeita clínica de infecção quando o teste diagnóstico molecular for negativo e pelo menos após passadas 2 semanas desde o início dos sintomas; avaliação de síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica em crianças; e estudos de sorovigilância.[432]</li> <li>• As respostas de anticorpos ao SARS-CoV-2 geralmente ocorrem durante as primeiras 1 a 3 semanas da doença, sendo o tempo de soroconversão dos anticorpos IgG frequentemente inferior ao dos anticorpos IgM.[433] [434]</li> </ul>	<p><b>positiva para anticorpos contra o vírus SARS-CoV-2; soroconversão ou um aumento nos títulos de anticorpos em soros pareados</b></p>

Exame	Resultado
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Limitações da testagem: a testagem sorológica não pode ser usada para determinar a infecção aguda; os resultados não indicam com certeza a presença ou ausência de infecção atual ou prévia; um diagnóstico confiável muitas vezes só é possível na fase de recuperação, quando as oportunidades de tratamento ou de interrupção da transmissão já tiverem passado; reatividade cruzada com outros coronavírus, a qual pode resultar em resultados falso-positivos.[376] [431]</li> <li>• Embora kits de detecção rápida de anticorpos tenham sido aprovados para a detecção qualitativa de anticorpos IgG / IgM contra SARS-CoV-2 em soro, plasma ou sangue total, a OMS não recomenda o uso desses testes fora dos ambientes de pesquisa, pois não foram validados ainda.[436]</li> </ul>	
<p><b>teste de antígenos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseia-se na detecção direta das proteínas virais do SARS-CoV-2 em swabs nasais e outras amostras respiratórias usando um imunoensaio de fluxo lateral. Em geral, os resultados ficam disponíveis em menos de 30 minutos. Embora os testes de antígenos sejam substancialmente menos sensíveis que a RT-PCR, eles oferecem a possibilidade de detecção rápida, econômica e precoce dos casos mais infecciosos nos contextos apropriados. Se usado, o teste deve ocorrer nos primeiros 5 a 7 dias após o início dos sintomas. A Organização Mundial da Saúde recomenda o teste de antígeno apenas em determinados cenários em que a RT-PCR não esteja disponível ou onde tempos de resposta prolongados impedem a utilidade clínica, desde que o teste atenda aos requisitos mínimos de desempenho de <math>\geq 80\%</math> de sensibilidade e <math>\geq 97\%</math> de especificidade em comparação com um ensaio de RT-PCR de referência.[438]</li> </ul>	<p><b>positivo para antígenos do vírus SARS-CoV-2</b></p>

## Novos exames

Exame	Resultado
<p><b>amplificação isotérmica mediada por ciclo de transcrição reversa (RT-LAMP)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Um processo semelhante à RT-PCR, mas que usa temperaturas constantes e produz mais DNA viral em comparação com a RT-PCR. Embora simples e rápida, é uma tecnologia mais recente, e há menos evidências para seu uso. Foram desenvolvidos ensaios para o SARS-CoV-2, os quais estão sendo avaliados.[452] [453] [454]</li> </ul>	<p><b>positiva para RNA viral do SARS-CoV-2</b></p>
<p><b>ultrassonografia do pulmão</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A ultrassonografia pulmonar é usada como ferramenta diagnóstica em alguns centros como alternativa à radiografia torácica e à TC do tórax. Embora exista apenas evidências de muito baixa certeza embasando sua precisão diagnóstica, ela pode ser útil como uma modalidade de imagem complementar ou alternativa.[441]</li> <li>Tem as vantagens da portabilidade, avaliação à beira do leito, exposição reduzida dos profissionais da saúde, processo de esterilização mais fácil, ausência de exposição à radiação ionizante e repetibilidade durante o acompanhamento. Também pode estar mais facilmente disponível nos cenários de recursos limitados. No entanto, ela também tem limitações (por exemplo, é incapaz de discernir a cronicidade de uma lesão), e outras modalidades de imagem podem ser necessárias.</li> <li>As linhas B são o padrão de destaque nos pacientes com COVID-19, ocorrendo com uma frequência agrupada de 97%. Anormalidades na linha pleural também são comuns, com uma frequência agrupada de 70%. Embora esses achados não sejam específicos para a COVID-19, eles aumentam a probabilidade de doença no contexto de um quadro clínico característico. Os outros achados incluem condensações, espessamento pleural e derrame pleural.[455]</li> <li>Pode ser usada em gestantes e crianças.[456] [457]</li> <li>[BSTI: lung ultrasound (LUS) for COVID-19 patients in critical care areas]</li> </ul>	<p><b>Linhas B; anormalidades da linha pleural</b></p>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Pneumonia adquirida na comunidade</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ausência de residência em/histórico de viagens recentes para uma área com transmissão contínua ou ausência de contato próximo com um caso suspeito/confirmado de COVID-19 nos 14 dias anteriores ao início dos sintomas.</li> <li>Diferenciar a COVID-19 da pneumonia bacteriana adquirida na comunidade geralmente não é possível com base nos sinais e sintomas. No entanto, os pacientes com pneumonia bacteriana têm maior probabilidade de desenvolver rapidamente sintomas e escarro purulento. Eles são menos propensos a ter mialgia, anosmia ou dor pleurítica.[494] [495]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cultura de sangue ou escarro ou teste molecular: positivo para o organismo causador.</li> <li>RT-PCR: negativa para RNA viral de síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 (SARS-CoV-2) (há a possibilidade de coinfeções).</li> <li>TC do tórax: nódulos centrolobulares, impactações mucoides.[496]</li> </ul>
<b>Gripe (infecção por influenza)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ausência de residência em/histórico de viagens recentes para uma área com transmissão contínua ou ausência de contato próximo com um caso suspeito/confirmado de COVID-19 nos 14 dias anteriores ao início dos sintomas.</li> <li>Não é possível diferenciar COVID-19 de infecção do trato respiratório adquirida na comunidade com base nos sinais e sintomas.</li> <li>Os sintomas geralmente atingem o pico durante os primeiros 3 a 7 dias de doença com a gripe (influenza), em comparação com a semana 2 ou 3 da doença com a COVID-19.[497]</li> <li>A gripe (influenza) é mais comum nas crianças.[497] As crianças com COVID-19 tendem a ser mais velhas, e têm maior</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RT-PCR: positiva para RNA viral de influenza A ou B; negativa para RNA viral de SARS-CoV-2 (co-infecções são possíveis).</li> <li>TC do tórax: há novas evidências de que a TC pode ser usada para a diferenciação entre gripe (influenza) e COVID-19. Os pacientes com COVID-19 têm maior probabilidade de apresentar opacidades arredondadas ou lineares, sinal de padrão de mosaico, aumento vascular e espessamento interlobular septal, mas menor probabilidade de apresentar nódulos, sinal de árvore em brotamento, bronquiectasia e derrame pleural.[500] [501]</li> <li>Marcadores inflamatórios e coagulograma: existem novas evidências de que os marcadores inflamatórios (lactato</li> </ul>



Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
	<p>probabilidade de apresentar comorbidades, febre, sintomas gastrointestinais, cefaleia e dor torácica em comparação com aquelas com gripe (influenza).[498]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Um pequeno estudo de caso-controle constatou que novos episódios de distúrbios do olfato e paladar foram mais comuns entre os pacientes com COVID-19 em comparação com os pacientes com gripe (influenza).[499]</li> </ul>	<p>desidrogenase, velocidade de hemossedimentação, proteína C-reativa) e os parâmetros de coagulação não são tão altos nos pacientes com influenza em comparação com a COVID-19.[502]</p>
<b>Resfriado comum</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ausência de residência em/histórico de viagens recentes para uma área com transmissão contínua ou ausência de contato próximo com um caso suspeito/confirmado de COVID-19 nos 14 dias anteriores ao início dos sintomas.</li> <li>Não é possível diferenciar COVID-19 de infecção do trato respiratório adquirida na comunidade com base nos sinais e sintomas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RT-PCR: positiva para organismo causador; negativo para RNA viral de SARS-CoV-2 (co-infecções são possíveis).</li> </ul>
<b>Outras infecções respiratórias virais ou bacterianas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ausência de residência em/histórico de viagens recentes para uma área com transmissão contínua ou ausência de contato próximo com um caso suspeito/confirmado de COVID-19 nos 14 dias anteriores ao início dos sintomas.</li> <li>Não é possível diferenciar COVID-19 de infecção do trato respiratório adquirida na comunidade com base nos sinais e sintomas.</li> <li>O adenovírus e o micoplasma devem ser considerados em grupos de pacientes com pneumonia, principalmente em ambientes fechados, como acampamentos militares e escolas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cultura de sangue ou escarro ou teste molecular: positivo para o organismo causador.</li> <li>RT-PCR: negativa para RNA viral de SARS-CoV-2 (co-infecções são possíveis).</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Pneumonia por aspiração</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ausência de residência em/histórico de viagens recentes para uma área com transmissão contínua ou ausência de contato próximo com um caso suspeito/confirmado de COVID-19 nos 14 dias anteriores ao início dos sintomas.</li> <li>Em geral, diferenciar a COVID-19 da pneumonia por aspiração não é possível com base nos sinais e sintomas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RT-PCR: negativa para RNA viral de SARS-CoV-2 (co-infecções são possíveis).</li> <li>TC do tórax: difícil de distinguir à TC; no entanto, o envolvimento pulmonar anterior pode ser mais sugestivo de pneumonia por COVID-19.[503]</li> </ul>
<b>Pneumonia por Pneumocystis jirovecii</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ausência de residência em/histórico de viagens recentes para uma área com transmissão contínua ou ausência de contato próximo com um caso suspeito/confirmado de COVID-19 nos 14 dias anteriores ao início dos sintomas.</li> <li>Diferenciar a COVID-19 da pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i> geralmente não é possível com base nos sinais e sintomas.</li> <li>Os pacientes geralmente são imunocomprometidos (por exemplo, HIV positivos) e a duração dos sintomas pode ser mais longa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cultura de escarro: positiva para <i>Pneumocystis</i>.</li> <li>RT-PCR: negativa para RNA viral de SARS-CoV-2 (coinfecções são possíveis).</li> <li>TC do tórax: a opacidade em vidro fosco geralmente é distribuída de forma mais difusa, com tendência a poupar as regiões subpleurais.[496]</li> </ul>
<b>Síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Histórico de viagens recentes para o Oriente Médio ou contato com um caso confirmado de MERS.</li> <li>Não é possível diferenciar a COVID-19 da MERS a partir dos sinais e sintomas.</li> <li>Os dados iniciais sugerem que a evolução clínica da COVID-19 é menos grave e a taxa de letalidade é menor em comparação com a MERS.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR): positiva para RNA viral de MERS-CoV.</li> </ul>
<b>Síndrome respiratória aguda grave (SARS)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Não houve casos de SARS registrados desde 2004.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RT-PCR: positiva para o RNA viral de síndrome respiratória aguda grave por coronavírus (SARS-CoV).</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Infeção pelo vírus da influenza aviária A (H7N9)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode ser difícil diferenciar com base na história epidemiológica, pois a gripe aviária H7N9 é endêmica na China.</li> <li>• Contato próximo com aves infectadas (por exemplo, agricultor ou visitante de um mercado de animais vivos em áreas endêmicas), ou residir em uma área em que a gripe aviária é endêmica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RT-PCR: positiva para RNA viral específico da H7.</li> </ul>
<b>Infeção pelo vírus da influenza aviária A (H5N1)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausência de residência em/histórico de viagens recentes para uma área com transmissão contínua ou ausência de contato próximo com um caso suspeito/confirmado de COVID-19 nos 14 dias anteriores ao início dos sintomas.</li> <li>• Contato próximo com aves infectadas (por exemplo, agricultor ou visitante de um mercado de animais vivos em áreas endêmicas), ou residir em uma área em que a gripe aviária é endêmica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RT-PCR: positiva para RNA viral da H5N1.</li> </ul>
<b>Tuberculose pulmonar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Considere o diagnóstico em áreas endêmicas, principalmente em pacientes com imunocomprometimento.</li> <li>• O histórico de sintomas é, geralmente, mais longo.</li> <li>• A presença de sudorese noturna e perda de peso pode ajudar a diferenciar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiografia torácica: opacidades fibronodulares nos lobos superiores com ou sem cavitação; o padrão atípico inclui opacidades nos lobos médio e inferior, linfadenopatia hilar ou paratraqueal e/ou derrame pleural.</li> <li>• Baciloscopia do escarro para detecção de bacilos álcool-ácido resistentes e cultura de escarro: positiva</li> <li>• Teste molecular: positivo para Mycoplasma tuberculosis.</li> </ul>
<b>Neutropenia febril</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspeite de sepse neutropênica nos pacientes com história de tratamento sistêmico anticâncer recente que se apresentem com febre (com ou sem sintomas respiratórios), pois isso pode</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemograma completo: neutropenia.</li> <li>• RT-PCR: negativa para RNA viral de SARS-CoV-2.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
	<p>ser rápido e com risco de vida.<sup>[504]</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os sintomas de COVID-19 e sepsis neutropênica podem ser difíceis de diferenciar na apresentação inicial.</li> </ul>	

## Critérios de diagnóstico

### Definições de caso

Várias definições de caso estão disponíveis:

- [\[WHO: public health surveillance for COVID-19 – interim guidance\]](#)
- [\[CDC: coronavirus disease 2019 \(COVID-19\) 2020 interim case definition\]](#)
- [\[PHE: COVID-19 – investigation and initial clinical management of possible cases\]](#)
- [\[ECDC: case definition for coronavirus disease 2019 \(COVID-19\)\]](#)

## Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento depende predominantemente da gravidade da doença e se concentra nos seguintes princípios: isolamento em um local adequado; medidas de prevenção e controle de infecção; tratamento dos sintomas; otimização dos cuidados de suporte; e suporte orgânico na doença grave ou crítica.

O Best Practice publicou um tópico separado sobre o tratamento de condições coexistentes no contexto da COVID-19. [\[BMJ Best Practice: Management of co-existing conditions in the context of COVID-19\]](#)

### Principais recomendações

- Considere se o paciente pode ser tratado em casa. Geralmente os pacientes com doença assintomática ou leve podem ser tratados em casa ou em uma unidade comunitária.[\[2\]](#)
- Interne pacientes com doença moderada ou grave em uma unidade de saúde adequada. Avalie os adultos quanto a fragilidade à admissão. Os pacientes com doença crítica necessitam de cuidados intensivos; envolva a equipe de cuidados intensivos nas discussões sobre a internação nos cuidados intensivos, quando necessário. Monitore os pacientes atentamente quanto aos sinais de progressão da doença.[\[2\]](#) [\[510\]](#)
- Forneça alívio sintomático conforme necessário. Isso pode incluir tratamentos para febre, tosse, dispneia, ansiedade, delirium ou agitação.[\[2\]](#) [\[511\]](#)
- Inicie os cuidados de suporte de acordo com o quadro clínico. Isso pode incluir oxigenoterapia, fluidoterapia intravenosa, profilaxia de tromboembolismo venoso, oxigênio nasal de alto fluxo, ventilação mecânica não invasiva ou invasiva ou oxigenação por membrana extracorpórea. A sepse e o choque séptico devem ser tratados de acordo com os protocolos locais.[\[2\]](#)
- Considere antimicrobianos empíricos se houver suspeita clínica de infecção bacteriana. Antibióticos podem ser necessários nos pacientes com doença moderada, grave ou crítica. Administre-os dentro de 1 hora após a avaliação inicial para os pacientes com suspeita de sepse ou se o paciente atender aos critérios para alto risco. Baseie o esquema no diagnóstico clínico, na epidemiologia e nos dados de suscetibilidade locais, e nas diretrizes de tratamento locais.[\[2\]](#) [\[487\]](#)
- Considere a terapia com corticosteroide sistêmico por 7 a 10 dias nos adultos com doença grave ou crítica.[\[3\]](#) [\[510\]](#) [\[512\]](#)
- Considere as terapias experimentais. Tratamentos como o remdesivir, o plasma de convalescente e o lopinavir/ritonavir podem ser iniciados no contexto de um ensaio clínico ou de acordo com protocolos locais.[\[2\]](#)
- Avalie se o paciente necessita de reabilitação ou acompanhamento após a alta. Descontinue as precauções baseadas na transmissão (incluindo o isolamento) e libere os pacientes do mapa de cuidados 10 dias após o início dos sintomas adicionados de pelo menos 3 dias sem febre ou sintomas respiratórios.[\[2\]](#)
- Para obter todos os detalhes e orientações, consulte as informações abaixo.

### Local de cuidado

A decisão sobre a localização dos cuidados depende de vários fatores, incluindo quadro clínico, gravidade da doença, necessidade de cuidados de suporte, presença de fatores de risco para doenças graves e condições em casa (incluindo a presença de pessoas vulneráveis). Tome a decisão caso a caso, usando os seguintes princípios gerais.[\[2\]](#)

- Doença leve: trate em uma unidade de saúde, em uma instalação comunitária ou em casa. O isolamento domiciliar pode ser considerado na maioria dos pacientes, incluindo os pacientes assintomáticos.
- Doença moderada: trate em uma unidade de saúde, em uma instalação comunitária ou em casa. O isolamento domiciliar pode ser considerado nos pacientes de baixo risco (ou seja, pacientes que não apresentam alto risco de deterioração).
- Doença grave: tratar em um estabelecimento de saúde apropriado.
- Doença crítica: trate em uma unidade de terapia intensiva/cuidados intensivos.

A localização dos cuidados também dependerá da orientação das autoridades locais de saúde e dos recursos disponíveis. A decretação de quarentenas obrigatórias está sendo usada em alguns países.

Os fatores de risco mais importantes para internação hospitalar são idade avançada (razão de chances >2 para todas as faixas etárias acima de 44 anos e razão de chances de 37.9 para pessoas com 75 anos ou mais), insuficiência cardíaca, sexo masculino, doença renal crônica e aumento do índice de massa corporal (IMC).[513] O tempo mediano do início dos sintomas até a internação hospitalar é de 7 dias.[4] [6]

Aproximadamente 8.6% dos pacientes com COVID-19 que receberam alta de um pronto-socorro retornaram dentro de 72 horas. Quase 5% dos pacientes foram admitidos ao hospital após 72 horas da visita inicial e 8.2% foram internados dentro de 7 dias. Os fatores de risco associados a uma maior taxa de admissão no retorno incluíram idade avançada, radiografia torácica anormal, febre e hipóxia à apresentação.[514]

É menos provável que as crianças precisem de hospitalização mas, se internadas, elas geralmente requerem apenas cuidados de suporte.[27] [209] Os fatores de risco para internação em terapia intensiva em crianças incluem idade <1 mês, sexo masculino, condições médicas preexistentes e presença de sinais ou sintomas de infecção do trato respiratório inferior à apresentação.[515] A maioria das crianças que necessitam ventilação tem comorbidades subjacentes, mais comumente doença cardíaca.[400] As crianças com COVID-19 apresentam taxas de hospitalização, taxas de internação em terapia intensiva e uso de ventilador mecânico semelhantes em comparação com aquelas com gripe (influenza) sazonal.[498]

Em geral, 19% dos pacientes hospitalizados necessitam de ventilação não invasiva, 17% necessitam de terapia intensiva, 9% necessitam de ventilação invasiva e 2% necessitam de oxigenação por membrana extracorpórea.[458] A taxa de admissão à terapia intensiva varia entre os estudos; no entanto, uma metanálise de quase 25,000 pacientes constatou que a taxa de admissão foi de 32% e a prevalência conjunta de mortalidade nos pacientes em unidades de terapia intensiva foi de 39%.[516] Os motivos mais comuns para a internação em unidade de terapia intensiva são insuficiência respiratória hipoxêmica, levando a ventilação mecânica e hipotensão.[517] Os pacientes internados em unidades de terapia intensiva foram mais idosos, predominantemente do sexo masculino e tiveram uma mediana de permanência de 23 dias (variação de 12 a 32 dias).[518] Os fatores de risco mais importantes para doença crítica são saturação de oxigênio <88%; troponina sérica elevada, proteína C-reativa e dímero D; e, em menor grau, idade avançada, IMC >40, insuficiência cardíaca e sexo masculino.[513]

## Tratamento da COVID-19 leve

Pacientes com doença leve suspeita ou confirmada (isto é, pacientes sintomáticos que atendem à definição de caso para COVID-19 sem evidência de hipóxia ou pneumonia) e pacientes assintomáticos devem ser isolados para conter a transmissão do vírus.[2]

### Local de cuidado

- Trate os pacientes em um estabelecimento de saúde, em um estabelecimento comunitário ou em casa. O isolamento domiciliar pode ser considerado na maioria dos pacientes, com consultas realizadas por telemedicina ou de forma remota, conforme apropriado.[2] [3] Esta decisão requer um julgamento clínico cuidadoso e deve ser informada por uma avaliação do ambiente doméstico do paciente para garantir que: medidas de prevenção e controle de infecção e outros requisitos possam ser atendidos (por exemplo, higiene básica, ventilação adequada); o cuidador seja capaz de fornecer cuidados e reconhecer quando o paciente pode estar piorando; o cuidador tenha suporte adequado (por exemplo, alimentos, suprimentos, apoio psicológico); o apoio de um profissional da saúde treinado esteja disponível na comunidade.[505]

### Período de isolamento

- Descontinue as precauções baseadas na transmissão (incluindo isolamento) e libere os pacientes do mapa de cuidados: 10 dias após o teste positivo (pacientes assintomáticos); 10 dias após o início dos sintomas mais 3 dias sem febre ou sintomas respiratórios (pacientes sintomáticos).[2]
- Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA recomendam a descontinuação do isolamento domiciliar uma vez decorridos pelo menos 10 dias desde o aparecimento dos primeiros sintomas e pelo menos 24 horas desde a última febre sem o uso de antipiréticos, e melhora dos sintomas, se for usada uma estratégia baseada nos sintomas. Nas pessoas assintomáticas, o CDC recomenda descontinuar o isolamento domiciliar uma vez decorridos pelo menos 10 dias desde a data de um teste positivo. De forma alternativa, recomenda pelo menos dois testes de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) negativos em amostras respiratórias coletadas com 24 horas de intervalo antes do término do isolamento, se for usada uma estratégia baseada nos testes.[519] Se o paciente estiver hospitalizado, as orientações do CDC para descontinuar o isolamento são as mesmas da doença moderada (consulte abaixo).
- As orientações sobre quando interromper o isolamento dependem das recomendações locais, e podem diferir entre os países. Por exemplo, no Reino Unido, o período de autoisolamento é de 10 dias nos pacientes com doença mais leve que são tratados na comunidade.[520]

### Prevenção e controle de infecção

- Para os pacientes em isolamento domiciliar, aconselhe os pacientes e membros da família a seguirem medidas apropriadas de prevenção e controle de infecções:
  - [WHO: home care for patients with suspected or confirmed COVID-19 and management of their contacts]
  - [CDC: interim guidance for implementing home care of people not requiring hospitalization for coronavirus disease 2019 (COVID-19)]

### Manejo dos sintomas

- Febre e dor: recomenda-se paracetamol ou ibuprofeno.[2] [51 1] Atualmente, não há evidências de eventos adversos graves nos pacientes com COVID-19 que fazem uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), como o ibuprofeno, ou de efeitos resultantes do uso de AINEs sobre a utilização aguda sobre a utilização aguda de assistência médica, a sobrevida em longo prazo ou a qualidade de vida em pacientes com COVID-19.[521] [522] [523] [524] [525] [526] O ibuprofeno só deve ser tomado à menor dose efetiva pelo menor período necessário para controlar os sintomas.

- Tosse: aconselhe os pacientes a evitar deitar-se de costas, pois isso torna a tosse ineficaz. Use medidas simples (por exemplo, uma colher de chá de mel em pacientes com 1 ano de idade ou mais) para auxiliar com a tosse.[511] Uma metanálise revelou que o mel é superior ao tratamento usual (por exemplo, antitussígenos) para a melhora dos sintomas de infecção do trato respiratório superior, particularmente a frequência e a gravidade da tosse.[527]
- Disfunção olfatória: considere o tratamento (por exemplo, treinamento olfatório) se a disfunção olfatória persistir para além de 2 semanas. A disfunção olfatória geralmente melhora espontaneamente e não requer tratamento específico. Não há evidências para embasar o uso de tratamentos nos pacientes com COVID-19.[528]

#### Cuidados de suporte

- Aconselhe os pacientes sobre a nutrição e a reidratação adequadas. O excesso de fluidos pode agravar a oxigenação.[2]
- Aconselhe os pacientes a melhorar a circulação de ar abrindo uma janela ou porta (os ventiladores podem disseminar a infecção e não devem ser usados).[2] [511]
- Forneça suporte básico à saúde mental básica e psicossocial a todos os pacientes e trate qualquer sintoma de insônia, depressão ou ansiedade, conforme apropriado.[2]

#### Monitoramento

- Monitore atentamente os pacientes com fatores de risco para doença grave e aconselhe os pacientes sobre os sinais e sintomas de deterioração ou complicações que requeiram cuidados urgentes imediatos (por exemplo, dificuldade para respirar, dor torácica).[2] [3]

## Tratamento da COVID-19 moderada

Os pacientes com doença moderada suspeitada ou confirmada (ou seja, sinais clínicos de pneumonia, mas sem sinais de pneumonia grave) devem ser isolados para se conter a transmissão do vírus.[2]

#### Local de cuidado

- Trate os pacientes em um estabelecimento de saúde, em um estabelecimento comunitário ou em casa. O isolamento domiciliar, com consultas remotas ou por telemedicina, conforme apropriado, pode ser considerado nos pacientes de baixo risco. Trate os pacientes com alto risco de deterioração em uma unidade de saúde.[2] [3]

#### Período de isolamento

- Descontinue as precauções baseadas na transmissão (incluindo o isolamento) e libere os pacientes do fluxo de assistência 10 dias após o início dos sintomas adicionados de pelo menos 3 dias sem febre ou sintomas respiratórios.[2]
- O CDC recomenda descontinuar o isolamento uma vez decorridos pelo menos 10 dias (não gravemente imunocomprometidos) ou 20 dias (gravemente imunocomprometidos) desde o aparecimento dos primeiros sintomas e pelo menos 24 horas desde a última febre sem o uso de antipiréticos, e a melhora dos sintomas, se for usada uma estratégia baseada em sintomas. Em pessoas assintomáticas, o CDC recomenda descontinuar o isolamento domiciliar uma vez decorridos pelo menos 10 dias (não gravemente imunocomprometidos) ou 20 dias (gravemente imunocomprometidos) desde a data de um teste positivo. De forma alternativa, recomenda pelo menos dois testes de RT-PCR negativos em amostras respiratórias coletadas com 24 horas de



intervalo antes do término do isolamento, se for usada uma estratégia baseada nos testes. Uma estratégia baseada nos sintomas é preferencial para esses pacientes.[529] Se o paciente estiver isolado em casa, as orientações do CDC para descontinuar o isolamento são as mesmas da doença leve (consulte acima).

- As orientações sobre quando interromper o isolamento dependem das recomendações locais e podem diferir entre os países. Por exemplo, no Reino Unido, o período de isolamento é de 14 dias a partir de um teste positivo em pacientes hospitalizados e de 10 dias em pacientes com doença mais leve que são tratados na comunidade.[520]

#### Prevenção e controle de infecção

- Implemente procedimentos locais de prevenção e controle de infecção ao tratar pacientes com COVID-19. Para pacientes em isolamento domiciliar, aconselhe pacientes e membros da família a seguir medidas apropriadas de prevenção e controle de infecções (ver acima).

#### Tratamento dos sintomas e cuidados de suporte

- Trate os sintomas e forneça cuidados de suporte conforme apropriados (ver acima).

#### A - antibióticos

- Considere antimicrobianos empíricos se houver suspeita clínica de infecção bacteriana.[2] [3] Os antibióticos também podem ser considerados nos idosos (particularmente aqueles em unidades de cuidados de longa permanência) e crianças <5 anos de idade, para fornecer antibioticoterapia empírica para uma possível pneumonia.[2]

#### Monitoramento

- Monitore os pacientes quanto a sinais ou sintomas de progressão da doença de maneira estrita.
- Se o paciente estiver sendo tratado em casa, aconselhe-o sobre os sinais e sintomas de deterioração ou complicações que requeiram cuidados urgentes imediatos (por exemplo, dificuldade para respirar, dor torácica). Não há evidências para embasar o uso de oxímetros de pulso no ambiente doméstico.[2]
- Se o paciente estiver sendo tratado em um hospital, monitore-o quanto a sinais de deterioração clínica de maneira estrita usando escores clínicos de alerta precoce (por exemplo, National Early Warning Score 2 [NEWS2]) e responda imediatamente com as intervenções de suporte apropriadas.[2]

## Tratamento da COVID-19 grave#

Os pacientes com doença grave suspeitada ou confirmada estão em risco de deterioração clínica rápida.[2]

- A doença grave em adultos é definida como presença de sinais clínicos de pneumonia associados a pelo menos um dos seguintes:
  - Frequência respiratória >30 respirações/minuto
  - Dificuldade respiratória grave
  - SpO<sub>2</sub> <90% em ar ambiente
- A doença grave em crianças é definida como presença de sinais clínicos de pneumonia associados a pelo menos um dos seguintes:

- Cianose central ou SpO<sub>2</sub> <90%
- Dificuldade respiratória grave
- Sinais gerais de perigo
- Incapacidade de mamar ou beber, letargia ou inconsciência, ou convulsões.

#### Local de cuidado

- Trate os pacientes em uma unidade de saúde apropriada, sob a orientação de uma equipe especializada.[2]
- Avalie todos os adultos quanto à fragilidade na internação, independentemente da idade e do status de COVID-19, usando a Escala Clínica de Fragilidade (ECF). [Clinical frailty scale] Um grande estudo observacional revelou que os desfechos da doença foram mais bem preditos pela fragilidade do que a idade ou as comorbidades; a fragilidade (escore CFS 5-8) foi associada à morte precoce e a maior tempo de permanência hospitalar, e esses desfechos se agravaram com o aumento da fragilidade após o ajuste para idade e comorbidades.[530]
- Envolver as equipes de cuidados intensivos nas discussões sobre a internação para cuidados intensivos para os pacientes em que:
  - Se escore ECF sugerir que a pessoa é menos frágil (por exemplo, ECF <5), é provável que ela se beneficie do suporte orgânico intensivo e o paciente deseja tratamento com cuidados intensivos; ou
  - Se o escore ECF sugere que a pessoa é mais frágil (por exemplo, ECF ≥5), há incerteza quanto ao benefício do suporte orgânico sob cuidados intensivos, e é necessário aconselhamento em cuidados intensivos para auxiliar na decisão sobre o tratamento.
- Leve em consideração o impacto de patologias subjacentes, comorbidades e a gravidade da doença aguda.[510]

#### Período de isolamento

- Descontinue as precauções baseadas na transmissão (incluindo o isolamento) e libere os pacientes do fluxo de assistência 10 dias após o início dos sintomas adicionados de pelo menos 3 dias sem febre ou sintomas respiratórios.[2]
- O CDC dos EUA recomenda a descontinuação do isolamento domiciliar uma vez decorridos pelo menos 20 dias desde o aparecimento dos primeiros sintomas e pelo menos 24 horas desde a última febre sem o uso de antipiréticos, e da melhora dos sintomas, se for usada uma estratégia baseada nos sintomas. Em pessoas assintomáticas, o CDC recomenda descontinuar o isolamento uma vez decorridos pelo menos 20 dias desde a data de um teste positivo. De forma alternativa, recomenda pelo menos dois testes de RT-PCR negativos em amostras respiratórias coletadas com 24 horas de intervalo antes do término do isolamento, se for usada uma estratégia baseada nos testes. Uma estratégia baseada nos sintomas é preferencial para esses pacientes.[529]
- As orientações sobre quando interromper o isolamento dependem das recomendações locais, e podem diferir entre os países. Por exemplo, no Reino Unido, o período de isolamento é de 14 dias a partir de um teste positivo nos pacientes hospitalizados.[520]

#### Prevenção e controle de infecção

- Implemente procedimentos locais de prevenção e controle de infecção ao fazer o manejo de pacientes com COVID-19.

## Oxigênio

- Inicie a oxigenoterapia suplementar imediatamente em qualquer paciente com sinais de emergência (ou seja, respiração obstruída ou ausente, dificuldade respiratória grave, cianose central, choque, coma e/ou convulsões) ou qualquer paciente sem sinais de emergência e  $SpO_2 < 90\%$ . [2] [3] Não há evidências de benefício para a oxigenoterapia nos pacientes com COVID-19 na ausência de hipoxemia. [531]
- Tenha como meta uma  $SpO_2 \geq 94\%$  durante a ressuscitação nos adultos e crianças com sinais de emergência que necessitem de manejo das vias aéreas e oxigenoterapia emergenciais. Quando o paciente estiver estável, recomenda-se a meta de  $SpO_2 > 90\%$  em crianças e adultos não gestantes e  $\geq 92\%$  a  $95\%$  em gestantes. Sondas ou cânulas nasais são preferíveis nas crianças pequenas. [2] Algumas diretrizes recomendam que a  $SpO_2$  seja mantida não superior a  $96\%$ . [532]
- Alguns centros podem recomendar metas de  $SpO_2$  diferentes, a fim de apoiar a priorização do fluxo de oxigênio para os pacientes mais graves no hospital. Por exemplo, o NHS da Inglaterra recomenda uma meta de  $92\%$  a  $95\%$  (ou  $90\%$  a  $94\%$ , se clinicamente apropriado). [533]
- Considere técnicas de posicionamento (por exemplo, sentar com apoio alto, posição prona) e tratamento para desobstrução das vias aéreas para ajudar na remoção de secreções nos adultos. [2] O fornecimento de oxigênio pode ser aumentado usando-se uma máscara com válvula unidirecional (non-rebreather) e a posição prona. [534] Considere um teste de posicionamento em posição prona enquanto acordado para melhorar a oxigenação nos pacientes com hipoxemia persistente, apesar de uma necessidade crescente de oxigênio suplementar, nos pacientes em que a intubação endotraqueal não for indicada. [3] O autoposicionamento precoce em posição prona de pacientes despertos e não intubados demonstrou melhorar a saturação de oxigênio, e pode protelar ou reduzir a necessidade de terapia intensiva. [535] [536] [537] [538] [539]
- Monitore os pacientes quanto a sinais de insuficiência respiratória hipoxêmica aguda progressiva de maneira estrita. Os pacientes que continuem a se deteriorar apesar da oxigenoterapia padrão necessitam de suporte ventilatório/de oxigenação avançado. [2] [3]

## Tratamento dos sintomas e cuidados de suporte

- Fluidos e eletrólitos: use um manejo hídrico cauteloso nos adultos e crianças sem hipoperfusão tecidual ou responsividade hídrica, pois a ressuscitação agressiva com fluidos pode agravar a oxigenação. [2] Corrija qualquer anormalidade eletrolítica ou metabólica, como hiperglicemia ou acidose metabólica, de acordo com os protocolos locais. [540]
- Febre e dor: recomenda-se paracetamol ou ibuprofeno. [2] [511] Atualmente, não há evidências de eventos adversos graves nos pacientes com COVID-19 que fazem uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), como o ibuprofeno, ou de efeitos resultantes do uso de AINEs sobre a utilização aguda sobre a utilização aguda de assistência médica, a sobrevida em longo prazo ou a qualidade de vida em pacientes com COVID-19. [521] [522] [523] [524] [525] [526] O ibuprofeno só deve ser tomado à menor dose efetiva pelo menor período necessário para controlar os sintomas.
- Tosse: aconselhe os pacientes a evitar deitar-se de costas, pois isso torna a tosse ineficaz. Use medidas simples (por exemplo, uma colher de chá de mel nos pacientes com 1 ano de idade ou mais) para auxiliar com a tosse. O uso de curta duração de um antitussígeno pode ser considerado em pacientes selecionados (por exemplo, se a tosse for angustiante para o paciente), desde que não haja contraindicações. [511] Uma metanálise revelou que o mel é superior ao tratamento usual (por exemplo, antitussígenos) para a melhora dos sintomas de infecção do trato respiratório superior, particularmente a frequência e a gravidade da tosse. [527]

- Dispneia: mantenha o quarto fresco e incentive o relaxamento, as técnicas de respiração e as mudanças de posição do corpo. Identifique e trate quaisquer causas reversíveis de dispneia (por exemplo, edema pulmonar). Considere um teste com oxigênio, se disponível. Considere uma combinação de opioides e benzodiazepínicos nos pacientes com dispneia moderada a grave ou nos pacientes em angústia.[511]
- Ansiedade, delírium e agitação: identifique e trate qualquer causa subjacente ou reversível (por exemplo, ofereça tranquilização, trate a hipóxia, anormalidades metabólicas ou endócrinas corretas, trate as coinfeções, minimize o uso de medicamentos que possam causar ou agravar o delírium, trate a abstinência de substâncias, mantenha ciclos normais de sono, trate a dor ou a dispneia).[2] [511] Considere um benzodiazepínico para o tratamento da ansiedade ou agitação que não responder a outras medidas. Considere o haloperidol ou uma fenotiazina para o tratamento do delírium.[511] Baixas doses de haloperidol (ou outro antipsicótico adequado) também podem ser consideradas para agitação.[2] Intervenções não farmacológicas são a base para o tratamento do delírium, quando possível, e a prevenção é essencial.[541]
- Cuidados bucais: são uma parte importante dos cuidados gerais nos pacientes hospitalizados ventilados ou não ventilados e naqueles que passam por redução gradual dos cuidados ou para cuidados de final de vida.[542]
- Ofereça suporte básico de saúde mental e psicossocial a todos os pacientes e trate qualquer sintoma de insônia ou depressão, conforme apropriado.[2]

#### Profilaxia do tromboembolismo venoso

- Inicie a profilaxia do tromboembolismo venoso nos adultos e adolescentes hospitalizados agudamente enfermos com COVID-19 de acordo com o padrão de cuidados para outros pacientes hospitalizados sem COVID-19, desde que não haja contra-indicações. O diagnóstico de COVID-19 não deve influenciar as recomendações do pediatra sobre a profilaxia do tromboembolismo venoso nas crianças hospitalizadas. As gestantes devem ser tratadas por um especialista.[2] [3] [543] [544]
- A heparina de baixo peso molecular ou o fondaparinux são preferíveis à heparina não fracionada para reduzir o contato com o paciente. A heparina não fracionada é contra-indicada nos pacientes com trombocitopenia grave. O fondaparinux é recomendado nos pacientes com história de trombocitopenia induzida por heparina. Os anticoagulantes orais diretos não são recomendados. A tromboprofilaxia mecânica (por exemplo, dispositivos de compressão pneumática intermitente) é recomendada quando a anticoagulação for contra-indicada ou não estiver disponível.[2] [544] [545]
- A dose ideal é desconhecida. As doses padrão para profilaxia são recomendadas em relação aos esquemas intermediários ou completos de doses de tratamento.[544] Alguns médicos estão usando esquemas de doses de tratamento intermediárias ou completas, em vez de doses profiláticas por estarem preocupados com trombos não detectados; no entanto, isso pode causar sangramentos importantes.[546] Não há dados suficientes para recomendar o aumento das doses de anticoagulantes para a profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes com COVID-19 no contexto de um ensaio clínico.[3] No entanto, algumas diretrizes recomendam que doses escalonadas possam ser consideradas em pacientes criticamente enfermos.[543]
- Monitore os pacientes em busca de sinais e sintomas sugestivos de tromboembolismo e prossiga com as diretrizes de diagnóstico e tratamento apropriadas, se houver suspeita clínica.[2]
- Em geral, a profilaxia do tromboembolismo venoso de rotina após a alta não é recomendada, exceto em alguns pacientes de alto risco.[3] [543] [544]
- Uma análise retrospectiva de mais de 4000 pacientes revelou que a anticoagulação esteve associada a menor mortalidade e intubação entre os pacientes com COVID-19 hospitalizados.

A anticoagulação terapêutica foi associada a menor mortalidade em comparação com a anticoagulação profilática, mas a diferença não foi estatisticamente significativa.[547] Entretanto, há poucas evidências de alta qualidade para a profilaxia do tromboembolismo venoso nos pacientes com COVID-19; portanto, os médicos devem confiar nos princípios baseados em evidências de manejo da anticoagulação pré-COVID-19, combinados com abordagens racionais para abordar os desafios clínicos.[543]

#### Antimicrobianos

- Considere antimicrobianos empíricos se houver suspeita clínica de infecção bacteriana. Administre-os em até 1 hora após a avaliação inicial dos pacientes com suspeita de sepse ou se o paciente atender aos critérios de alto risco (ou dentro de 4 horas após se estabelecer um diagnóstico de pneumonia); não espere pelos resultados da microbiologia. Baseie o esquema no diagnóstico clínico (por exemplo, pneumonia adquirida na comunidade, pneumonia hospitalar, sepse), na epidemiologia local, nos dados de suscetibilidade e nas diretrizes de tratamento locais.[2] [3] [487]
- Algumas diretrizes recomendam o tratamento com antibióticos empíricos para patógenos bacterianos em todos os pacientes com pneumonia adquirida na comunidade sem confirmação de COVID-19. É provável que os patógenos bacterianos nos pacientes com COVID-19 e pneumonia sejam os mesmos dos pacientes com pneumonia adquirida na comunidade anteriores; assim, as recomendações para tratamento antimicrobiano empírico devem ser as mesmas.[488] No entanto, o National Institute for Health and Care Excellence do Reino Unido recomenda que é razoável não iniciar o uso de antimicrobianos empíricos se se estiver confiante de que as características clínicas são típicas de COVID-19.[487] Não há evidências suficientes para recomendar antimicrobianos empíricos de amplo espectro na ausência de outra indicação.[3]
- Alguns pacientes podem necessitar da continuação da antibioticoterapia uma vez que a COVID-19 tenha sido confirmada, dependendo das circunstâncias clínicas (por exemplo, evidência clínica ou microbiológica de infecção bacteriana, independentemente dos resultados dos exames para coronavírus causador de síndrome respiratória aguda grave 2 [SARS-CoV-2], resultado positivo do teste para SARS-CoV-2 mas com características clínicas atípicas da COVID-19). Nestas circunstâncias, reavalie a escolha antibiótica com base nos resultados da microbiologia e troque para um antibiótico de espectro mais estreito, se adequado, reavalie o uso dos antibióticos intravenosos no prazo de 48 horas e considere alterar para a terapia oral, e administre por um total de 5 dias, salvo se houver alguma indicação óbvia para continuar.[487]
- Reavalie o uso dos antibióticos diariamente. Reduza a terapia empírica com base nos resultados de microbiologia e nos critérios clínicos. Revise regularmente a possibilidade de mudar da terapia intravenosa para a oral. A duração do tratamento deve ser a mais curta possível (por exemplo, 5 a 7 dias). Programas de uso racional dos antibióticos devem estar em vigor.[2]
- Trate as coinfeções confirmadas em laboratório (por exemplo, malária, tuberculose, gripe (influenza)) conforme apropriado, de acordo com os protocolos locais.[2]

#### Corticosteroides

- A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda fortemente a terapia com corticosteroide sistêmico (baixa dose intravenosa ou oral dexametasona ou hidrocortisona) por 7 a 10 dias nos adultos com doença grave ou crítica. Esta recomendação é baseada em duas metanálises que combinaram dados de oito estudos randomizados (mais de 7000 pacientes), incluindo o estudo RECOVERY do Reino Unido. Evidências de qualidade moderada sugerem que os corticosteroides sistêmicos provavelmente reduzem a mortalidade a 28 dias nos pacientes com doença grave

e crítica. Eles provavelmente também reduzem a necessidade de ventilação invasiva. Não há evidências comparando diretamente a dexametasona e a hidrocortisona. Os danos do tratamento nesse contexto são considerados pequenos. Não está claro se essas recomendações podem ser aplicadas a crianças ou aos imunocomprometidos. A OMS não recomenda os corticosteroides nos pacientes com doença mais leve, pois eles podem aumentar o risco de mortalidade nesses pacientes.[512] [548] [549] [\[BMJ rapid recommendations: a living WHO guideline on drugs for COVID-19\]](#)

- No Reino Unido, o National Institute for Health and Care Excellence recomenda dexametasona ou hidrocortisona nos pacientes com COVID-19 grave ou crítica (de acordo com as orientações da OMS). As autorizações de comercialização abrangem esta indicação no Reino Unido.[510] [\[NICE: COVID-19 prescribing brief – corticosteroids\]](#)
- Nos EUA, o painel de diretrizes do National Institutes of Health recomenda o uso de dexametasona nos adultos com COVID-19 mecanicamente ventilados e nos pacientes que necessitam de oxigênio suplementar, mas que não estejam em ventilação mecânica. O painel recomenda contra o uso de dexametasona nos pacientes que não necessitam de oxigênio suplementar. Corticosteroides alternativos podem ser usados nas situações em que a dexametasona não esteja disponível. Avalie se o paciente é adequado para corticoterapia antes de iniciar o tratamento.[3] A Infectious Diseases Society of America apoia o uso da dexametasona nos pacientes hospitalizados com doença grave.[550]
- Monitore os pacientes quanto a efeitos adversos (por exemplo, hiperglicemia, infecções secundárias, efeitos psiquiátricos, reativação de infecções latentes) e avalie as interações medicamentosas.[3] Siga as políticas locais para proteção gástrica durante o tratamento com corticosteroides. Interações clinicamente significativas entre remdesivir e corticosteroides são improváveis; no entanto, o lopinavir/ritonavir pode aumentar as concentrações de hidrocortisona.[510]

#### Terapias experimentais

- Considere as terapias experimentais como o remdesivir, o plasma de convalescente e o lopinavir/ritonavir apenas no contexto de um ensaio clínico ou de acordo com protocolos locais.[2]
- Remdesivir pode reduzir a mortalidade, mas não há evidências convincentes de que qualquer um dos outros tratamentos tenha um benefício neste desfecho quando comparado com o padrão de cuidados ou entre si. Hidroxicloroquina, remdesivir e lopinavir/ritonavir podem reduzir o tempo de remissão dos sintomas.[549]
- [\[BMJ interactive tool: drug treatments for covid-19 – living systematic review and network meta-analysis\]](#)
- Consulte a seção Novidades para obter mais informações.

#### Monitoramento

- Monitore os pacientes para detectar sinais de deterioração clínica de maneira estrita e responda imediatamente com intervenções de cuidados de suporte adequadas.[2]

#### Alta e reabilitação

- Avalie rotineiramente os pacientes idosos quanto a mobilidade, deglutição funcional, comprometimento cognitivo e problemas de saúde mental e, com base nessa avaliação, determine se o paciente está pronto para receber alta e se tem alguma necessidade de reabilitação e acompanhamento.[2]

### Cuidados paliativos

- As intervenções de cuidados paliativos devem estar acessíveis em cada instituição que preste atendimento a pacientes com COVID-19. Identifique se o paciente tem um planejamento antecipado de cuidados e respeite as prioridades e preferências do paciente ao formular o seu planejamento antecipado de cuidados.[2] Siga as diretrizes locais de cuidados paliativos.

## Tratamento da COVID-19 crítica

Os pacientes com doença crítica (isto é, presença de síndrome do desconforto respiratório agudo, sepse ou choque séptico) devem ser internados ou transferidos para uma unidade de terapia intensiva/cuidados intensivos.[2]

### Local de cuidado

- Trate os pacientes em uma unidade de terapia intensiva/cuidados intensivos sob a orientação de uma equipe de especialistas.[2]
- Discuta os riscos, benefícios e possíveis desfechos das opções de tratamento com os pacientes e suas famílias e permita que eles expressem preferências sobre seu tratamento. Leve em consideração os desejos e expectativas dos pacientes ao considerar o teto do tratamento. Use ferramentas de suporte à decisão, se disponíveis. Coloque em prática os planos de escalonamento de tratamento e discuta quaisquer planos de cuidados avançados existentes ou decisões avançadas para recusar o tratamento com pacientes com comorbidades avançadas preexistentes.[511]

### Período de isolamento

- Descontinue as precauções baseadas na transmissão (incluindo o isolamento) e libere os pacientes do fluxo de assistência 10 dias após o início dos sintomas adicionados de pelo menos 3 dias sem febre ou sintomas respiratórios.[2]
- O CDC dos EUA recomenda a descontinuação do isolamento domiciliar uma vez decorridos pelo menos 20 dias desde o aparecimento dos primeiros sintomas e pelo menos 24 horas desde a última febre sem o uso de antipiréticos, e da melhora dos sintomas, se for usada uma estratégia baseada nos sintomas. Em pessoas assintomáticas, o CDC recomenda descontinuar o isolamento uma vez decorridos pelo menos 20 dias desde a data de um teste positivo. De forma alternativa, recomenda pelo menos dois testes de RT-PCR negativos em amostras respiratórias coletadas com 24 horas de intervalo antes do término do isolamento, se for usada uma estratégia baseada nos testes. Uma estratégia baseada nos sintomas é preferencial para esses pacientes.[529]
- As orientações sobre quando interromper o isolamento dependem das recomendações locais, e podem diferir entre os países. Por exemplo, no Reino Unido, o período de isolamento é de 14 dias a partir de um teste positivo nos pacientes hospitalizados.[520]

### Prevenção e controle de infecção

- Implemente procedimentos locais de prevenção e controle de infecção ao fazer o manejo de pacientes com COVID-19.

### Oxigênio nasal de alto fluxo ou ventilação não invasiva

- Considere um teste com oxigênio nasal de alto fluxo ou ventilação não invasiva (por exemplo, pressão positiva contínua nas vias aéreas [CPAP] ou pressão positiva a dois níveis nas vias

aéreas [BiPAP]) em pacientes selecionados com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) leve.[2]

- Recomenda-se precauções contra transmissão pelo ar nessas intervenções (incluindo a CPAP de bolhas) devido à incerteza sobre o potencial de aerossolização.[2] Foram sugeridos novos métodos para proteger os médicos sem acesso a equipamentos de proteção individual padrão durante os procedimentos com geração de aerossóis.[551] [552] [553] [554]
- Os pacientes com hipercapnia, instabilidade hemodinâmica, insuficiência de múltiplos órgãos ou estado mental anormal geralmente não devem receber oxigênio nasal de alto fluxo, embora novos dados sugiram que ele possa ser seguro em pacientes com hipercapnia leve a moderada e sem agravamento. Os pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica e instabilidade hemodinâmica, insuficiência de múltiplos órgãos ou estado mental anormal não devem receber esses tratamentos em vez de outras opções, como a ventilação invasiva.[2]
- Há um debate contínuo sobre o modo ideal de suporte respiratório anterior à ventilação mecânica.[555] O NHS da Inglaterra recomenda a CPAP como a forma preferencial de ventilação não invasiva nos pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica (tipo 1). Ele não defende o uso de oxigênio nasal de alto fluxo com base na ausência de eficácia, no uso de oxigênio (o oxigênio nasal de alto fluxo pode sobrecarregar o suprimento de oxigênio com o risco de insuficiência do suprimento local) e a disseminação da infecção.[556] Outras diretrizes recomendam o oxigênio nasal de alto fluxo em vez da ventilação não invasiva, a menos que o oxigênio nasal de alto fluxo não esteja disponível.[3] [532] Apesar da tendência de se evitar o oxigênio nasal de alto fluxo, foi demonstrado que existe um risco semelhante de geração de aerossóis em relação às máscaras de oxigênio padrão.[557]
- A CPAP precoce pode fornecer uma ponte para a ventilação mecânica invasiva. Reserve o uso da BiPAP para os pacientes com insuficiência ventilatória hipercápnica aguda ou crônica (insuficiência respiratória do tipo 2).[556]
- Evidências indiretas e de baixa certeza sugerem que a ventilação não invasiva provavelmente reduz a mortalidade em pacientes com COVID-19, semelhantemente à ventilação mecânica, mas pode aumentar o risco de transmissão viral.[558]
- Monitore os pacientes quanto a deterioração aguda de maneira estrita. Se os pacientes não melhorarem após um breve teste dessas intervenções, eles necessitam de intubação endotraqueal urgente.[2] [532]
- Orientações mais detalhadas sobre o tratamento da SDRA na COVID-19 estão além do escopo deste tópico; consulte um especialista para obter mais orientações.

#### Ventilação mecânica

- Considere a intubação endotraqueal e a ventilação mecânica invasiva nos pacientes com deterioração aguda apesar de medidas avançadas de suporte com oxigênio/ventilação não invasiva.[2] [3]
- Dois terços dos pacientes que necessitaram de cuidados intensivos no Reino Unido receberam ventilação mecânica em até 24 horas após a internação.[559] Em Nova York, 33% dos pacientes hospitalizados desenvolveram insuficiência respiratória que levou à necessidade de ventilação mecânica. Esses pacientes tiveram maior probabilidade de serem do sexo masculino, terem obesidade e marcadores inflamatórios e testes de função hepática elevados.[382] Os pacientes passaram uma média de 18 dias em um ventilador (intervalo de 9 a 28 dias).[560]
- A intubação endotraqueal deve ser realizada por um profissional experiente seguindo as precauções contra transmissão por gotículas.[2] A intubação por laringoscopia assistida por vídeo é recomendada, se possível.[3] Crianças pequenas ou adultos obesos ou gestantes podem



apresentar dessaturar rapidamente durante a intubação e, assim, requerem uma pré-oxigenação com 100% de FiO<sub>2</sub> por 5 minutos.[2]

- Os pacientes mecanicamente ventilados com SDRA devem receber uma estratégia protetora da ventilação pulmonar, com baixo volume corrente/baixa pressão inspiratória (doses-alvo mais baixas são recomendadas para as crianças). Uma estratégia com pressão expiratória final positiva (PEEP) mais alta é preferível a uma estratégia com PEEP mais baixa na SDRA de moderada a grave. No entanto, recomenda-se a individualização da PEEP, na qual o paciente é monitorado quanto aos efeitos benéficos ou prejudiciais e a pressão é dirigida durante o ajuste levando-se em consideração os riscos e benefícios da titulação da PEEP.[2] [3] [532] O NHS da Inglaterra recomenda uma estratégia com PEEP baixa nos pacientes com complacência normal, em que o recrutamento pode não ser necessário.[561]
- Embora alguns pacientes com pneumonia por COVID-19 possam atender aos critérios para SDRA, há uma certa discussão sobre se a pneumonia por COVID-19 é sua própria doença específica com fenótipos atípicos. Evidências anedóticas sugerem que a principal característica da apresentação atípica é a dissociação entre a mecânica pulmonar bem preservada e a gravidade da hipoxemia.[562] [563] [564] [565] [566] [567] No entanto, essa abordagem tem sido criticada.[568] [569] Tem sido alegado que uma abordagem baseada em evidências que extrapole dados da SDRA não relacionada a COVID-19 é a abordagem mais razoável para os pacientes com COVID-19 sob terapia intensiva.[570] Como consequência disso, alguns médicos alertaram que o uso do ventilador controlado por protocolo pode estar causando lesão pulmonar em alguns pacientes e que as configurações do ventilador devem se basear nos achados fisiológicos, em vez do uso de protocolos padrão. A PEEP alta pode ter um efeito prejudicial nos pacientes com complacência normal.[562] A PEEP sempre deve ser ajustada de maneira cuidadosa.[534]
- Considere a ventilação na posição prona no pacientes com SDRA grave por 12 a 16 horas por dia. As gestantes no terceiro trimestre podem se beneficiar da posição em decúbito lateral. É necessária cautela em crianças.[2] [3] [532] Uma maior duração pode ser viável em alguns pacientes.[571] Um pequeno estudo de coorte de 12 pacientes na cidade de Wuhan, na China, com SDRA relacionada à COVID-19 sugere que passar períodos de tempo em posição prona pode melhorar o recrutamento pulmonar.[572] Duas pequenas séries de casos revelaram que muitas pessoas toleram a posição prona enquanto acordadas, respirando espontaneamente ou recebendo ventilação não invasiva. Nos pacientes que toleraram, houve melhora na oxigenação e uma diminuição da frequência respiratória.[573] [574]
- Manobras de recrutamento pulmonar são sugeridas, mas as manobras de recrutamento alveolar (aumento escalonado da PEEP) não são recomendadas.[3] [532]
- Orientações mais detalhadas sobre o tratamento da SDRA na COVID-19, incluindo a sedação e o uso de bloqueio neuromuscular durante a ventilação, estão além do escopo deste tópico; consulte um especialista para obter orientações adicionais.

#### Vasodilatador pulmonar inalatório

- Considere uma tentativa com vasodilatador pulmonar por via inalatória nos adultos com SDRA grave e hipoxemia, a despeito da otimização da ventilação. Use um esquema de suspensão gradual se não houver uma melhora rápida na oxigenação.[3] [532]

#### Oxigenação por membrana extracorpórea

- Considere oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), de acordo com a disponibilidade e a experiência, se os métodos acima falharem.[2] [532] [575] [576] A ECMO não é adequada

para todos os pacientes, e apenas aqueles que atendem a certos critérios de inclusão podem ser considerados para a ECMO.[577]

- Não há evidências suficientes para recomendar ou desaconselhar o uso rotineiro de ECMO.[3] Dados preliminares sobre o uso da ECMO em pacientes com COVID-19 não foram promissores.[578] [579] No entanto, dados mais recentes indicam que a taxa de sobrevivência estimada em 60 dias dos pacientes resgatados por ECMO com COVID-19 (31%) foi semelhante à de estudos prévios da ECMO para SDRA grave.[580]
- A ECMO venovenosa de duplo estágio e de acesso único com extubação precoce parece ser segura e eficaz nos pacientes com insuficiência respiratória decorrente da COVID-19.[581]

#### Tratamento do choque séptico/sepse

- O tratamento da sepse e do choque séptico nos pacientes com COVID-19 está além do escopo deste tópico. Consulte a seção Complicações.

#### Tratamento dos sintomas e cuidados de suporte

- Considere o manejo hídrico e eletrolítico, o tratamento antimicrobiano e o manejo dos sintomas conforme apropriados (ver acima).
- A profilaxia do tromboembolismo venoso é recomendada nos pacientes criticamente enfermos. A heparina de baixo peso molecular é a opção de preferência, sendo a heparina não fracionada considerada uma alternativa adequada e preferencial ao fondaparinux.[544]

#### Corticosteroides

- Considere os corticosteroides sistêmicos para o tratamento dos pacientes criticamente enfermos com COVID-19 (ver acima).

#### Terapias experimentais

- Considere as terapias experimentais (veja acima e a seção Novidades).

#### Alta e reabilitação

- Avalie rotineiramente os pacientes sob cuidados intensivos quanto a mobilidade, deglutição funcional, comprometimento cognitivo e problemas de saúde mental e, com base nessa avaliação, determine se o paciente está pronto para receber alta e se tem alguma necessidade de reabilitação e acompanhamento.[2]

#### Cuidados paliativos

- As intervenções de cuidados paliativos devem estar acessíveis em cada instituição que preste atendimento a pacientes com COVID-19. Identifique se o paciente tem um planejamento antecipado de cuidados e respeite as prioridades e preferências do paciente ao formular o seu planejamento antecipado de cuidados.[2] Siga as diretrizes locais de cuidados paliativos.

## Tratamento de gestantes

As gestantes devem ser tratadas por uma equipe multidisciplinar, o que inclui especialistas obstétricos, perinatais, neonatais e de cuidados intensivos, bem como suporte psicossocial e de saúde mental. Recomenda-se uma abordagem de cuidados respeitosa e qualificada, centrada na mulher.[2] Em mulheres com doença grave ou crítica, a equipe multidisciplinar deve ser organizada o mais rapidamente

possível após a ocorrência de hipoxemia materna, a fim de avaliar a maturidade fetal, a evolução da doença e as melhores opções para o parto.[582]

Existem dados limitados disponíveis sobre o manejo de gestantes com COVID-19; no entanto, as gestantes em geral podem ser tratadas com as mesmas terapias de suporte detalhadas acima, levando-se em consideração as alterações fisiológicas que ocorrem com a gravidez.[2]

A prevalência de gestantes assintomáticas com positividade para SARS-CoV-2 hospitalizadas para o parto parece ser baixa (<3% em uma coorte em Connecticut e 0.43% em uma coorte na Califórnia).[583] [584] O rastreamento de mulheres e seus parceiros de parto antes da hospitalização pode não ser útil. Mais de 15% das pacientes assintomáticas de maternidades apresentaram resultado positivo para infecção por SARS-CoV-2, apesar de terem sido rastreadas negativamente pelo uso de uma ferramenta de rastreamento por telefone em um pequeno estudo observacional em Nova York. Além disso, 58% das pessoas de apoio assintomáticas apresentaram resultado positivo, apesar de terem sido rastreadas como negativas.[585] Outro estudo em uma população obstétrica de Nova York constatou que 88% das mulheres que apresentaram resultado positivo para SARS-CoV-2 à internação estavam assintomáticas à apresentação.[586]

#### Local de cuidado

- Trate as gestantes em uma unidade de saúde, em uma instalação comunitária ou em casa. As mulheres com doença leve suspeitada ou confirmada podem não necessitar de cuidados agudos em um hospital, a menos que haja preocupação quanto a rápida deterioração ou a incapacidade de retornar ao hospital de maneira imediata.[2] Siga os procedimentos locais de prevenção e controle de infecções iguais aos usados para não gestantes.
- Considere o atendimento domiciliar nas mulheres assintomáticas ou com doença leve, desde que a paciente não apresente sinais de doença potencialmente grave (por exemplo, dispneia, hemoptise, nova dor/pressão torácica, anorexia, desidratação, confusão), não tenha comorbidades ou problemas obstétricos; a paciente seja capaz de cuidar de si; e o monitoramento e o acompanhamento sejam possíveis. Caso contrário, trate as gestantes em ambiente hospitalar com monitoramento materno e fetal apropriados sempre que possível.[439] [587] [588]
- Adie as consultas rotineiras de saúde pré-natal ou pós-parto para as mulheres que estejam em isolamento domiciliar e remarque-as após o término do período de isolamento. O fornecimento do aconselhamento e dos cuidados deve ser realizado via telemedicina sempre que possível. Aconselhe as mulheres sobre dieta saudável, mobilidade e exercícios, ingestão de micronutrientes, tabagismo e uso de álcool e substâncias. Aconselhe as mulheres a procurarem atendimento urgente se apresentarem algum agravamento da doença ou sinais de perigo, ou sinais de perigo para a gestação.[2]
- O American College of Obstetricians and Gynecologists publicou um algoritmo para ajudar a decidir se internação hospitalar ou atendimento domiciliar é o mais apropriado. [ACOG: [outpatient assessment and management for pregnant women with suspected or confirmed novel coronavirus \(COVID-19\)](#)]

#### Corticosteroides antenatais

- Considere o uso de corticosteroides pré-natais para a maturação pulmonar fetal nas mulheres com risco de nascimento pré-termo (24 a 37 semanas de gestação). Recomenda-se cautela, pois os corticosteroides podem potencialmente agravar a condição clínica materna, e a decisão deve ser tomada em conjunto com a equipe multidisciplinar.[439] [589] [588] A OMS recomenda

os corticosteroides pré-natais apenas quando não houver evidência clínica de infecção materna e assistência adequada para o parto e para o neonato estiverem disponíveis, e nas mulheres com COVID-19 leve após avaliação dos riscos e benefícios.[2] Não foi demonstrado que os corticosteroides para maturação pulmonar fetal causem mais danos nos pacientes com COVID-19.[590]

#### Tratamentos

- A maioria dos ensaios clínicos até agora excluiu as gestantes. No entanto, os tratamentos potencialmente eficazes não devem ser negados a gestantes devido a preocupações teóricas sobre a segurança desses agentes terapêuticos na gravidez. As decisões devem ser tomadas com um processo de tomada de decisão compartilhado entre a paciente e a equipe clínica.[3]
- Não há evidências convincentes de que os corticosteroides sistêmicos aumentem a incidência de anomalias congênitas. Acredita-se que os benefícios dos corticosteroides em gestantes ou lactantes com doença grave ou crítica superem os riscos.[510]

#### Trabalho de parto e parto

- Implemente medidas locais de prevenção e controle de infecções durante o trabalho de parto e o parto. Uma sala de isolamento de pressão negativa é recomendada, se disponível. Faça o rastreamento dos parceiros de nascimento quanto a infecção por COVID-19 usando a definição de caso padrão.[2]
- Individualize o modo de nascimento com base nas indicações obstétricas e nas preferências da mulher. O parto vaginal é preferencial nas mulheres com infecção confirmada para evitar complicações cirúrgicas desnecessárias. Indução do trabalho de parto, intervenções para acelerar o trabalho de parto e o parto cesáreo geralmente são recomendadas apenas quando clinicamente justificadas, com base nas condições maternas e fetais. A condição de COVID-19 positivo por si só não é uma indicação para o parto cesáreo.[2] [439] [588] Evite usar piscinas de parto nas pacientes com infecção suspeitada ou confirmada.[590]
- Recomenda-se o clampeamento tardio do cordão umbilical (não antes de 1 minuto após o nascimento) para melhorar os desfechos de saúde e nutrição maternos e infantis. Acredita-se que o risco de transmissão através do sangue seja mínimo, e não há evidências de que o clampeamento tardio do cordão umbilical aumente o risco de transmissão viral da mãe para o neonato.[2]
- Considere os bebês nascidos de mães com infecção suspeitada ou confirmada como uma pessoa sob investigação e os isole dos neonatos saudáveis. Realize o exame para infecção 24 horas após o nascimento e, se negativo, novamente 48 horas após o nascimento.[591]

#### Cuidados neonatais

- Os especialistas estão divididos em relação a separar mãe e bebê após o parto; tome as decisões caso a caso usando a tomada de decisão compartilhada.
- A OMS recomenda que mães e bebês permaneçam juntos, a menos que a mãe esteja doente demais para cuidar do bebê. A amamentação deve ser incentivada ao mesmo tempo em que se adotem as medidas apropriadas de prevenção e controle de infecções (por exemplo, realizar a higiene das mãos antes e depois do contato com o bebê, usar uma máscara durante a amamentação).[2] A OMS informa que os benefícios da amamentação superam os riscos potenciais de transmissão.[592]
- O CDC recomenda que a separação temporária entre o neonato e uma mãe com COVID-19 confirmada ou suspeitada pode ser considerada após a ponderação dos riscos e benefícios, pois

as evidências atuais sugerem que o risco de um neonato adquirir infecção da mãe é baixo; os profissionais da saúde devem respeitar a autonomia materna no processo de tomada de decisão médica. Se a separação não for realizada, devem ser implementadas medidas para minimizar o risco de transmissão.[593] Uma mãe com infecção confirmada deve ser aconselhada a tomar todas as precauções possíveis para evitar a transmissão ao bebê durante a amamentação (por exemplo, higiene das mãos, usar uma cobertura de pano no rosto). O leite extraído deve ser oferecido ao neonato por um cuidador saudável.[594]

- O Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) recomenda que as mães com infecção confirmada e bebês saudáveis sejam mantidos juntos no período pós-parto imediato. Recomenda-se que os riscos e benefícios sejam discutidos com neonatologistas e familiares, a fim de individualizar o atendimento aos bebês que possam ser mais suscetíveis à infecção. O RCOG recomenda que os benefícios da amamentação superam quaisquer riscos potenciais de transmissão do vírus pelo leite materno, e recomenda precauções preventivas apropriadas para limitar a transmissão ao bebê.[590]
- A American Academy of Pediatrics (AAP) recomenda que a separação temporária é a opção mais segura, mas reconhece que há situações em que isso não é possível ou que a mãe escolhe ficar no mesmo quarto. A AAP apoia a amamentação como a melhor escolha para a alimentação. O leite materno pode ser coletado após medidas de higiene apropriadas e dado ao bebê por um cuidador não infectado. Se a mãe optar por amamentar o bebê, são recomendadas medidas de prevenção apropriadas. Após a alta, aconselhe as mães com COVID-19 a praticarem medidas de prevenção (por exemplo, distância, higiene das mãos, higiene respiratória/máscara) para cuidar do neonato até que: fiquem afebris por 72 horas sem uso de antipiréticos e pelo menos por 10 dias após o aparecimento dos primeiros sintomas; ou tenham pelo menos dois testes para SARS-CoV-2 negativos consecutivos em amostras coletadas com intervalo de  $\geq 24$  horas. Isso pode exigir o apoio de um cuidador não infectado. Um neonato com infecção documentada necessita de acompanhamento ambulatorial estrito após a alta por 14 dias após o nascimento.[591]

## Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

<b>Agudo</b>		<b>( resumo )</b>
<b>COVID-19 leve</b>		
<b>1a</b>	<b>considerar isolamento domiciliar</b>	
<b>mais</b>	<b>monitoramento</b>	
<b>mais</b>	<b>tratamento dos sintomas e cuidados de suporte</b>	
<b>adjunto</b>	<b>antipiréticos/analgésicos</b>	
<b>COVID-19 moderada</b>		
<b>1a</b>	<b>considerar isolamento domiciliar ou internação hospitalar</b>	
<b>mais</b>	<b>monitoramento</b>	
<b>mais</b>	<b>tratamento dos sintomas e cuidados de suporte</b>	
<b>adjunto</b>	<b>antibióticos</b>	
<b>adjunto</b>	<b>antipiréticos/analgésicos</b>	
<b>COVID-19 grave</b>		
<b>1a</b>	<b>internação hospitalar</b>	
<b>mais</b>	<b>considerar oxigenoterapia</b>	
<b>mais</b>	<b>tratamento dos sintomas e cuidados de suporte</b>	
<b>mais</b>	<b>profilaxia do tromboembolismo venoso</b>	
<b>mais</b>	<b>monitoramento</b>	
<b>adjunto</b>	<b>antibióticos</b>	
<b>adjunto</b>	<b>corticosteroides</b>	
<b>adjunto</b>	<b>tratamento de coinfeções</b>	
<b>adjunto</b>	<b>antipiréticos/analgésicos</b>	
<b>adjunto</b>	<b>terapias experimentais</b>	
<b>adjunto</b>	<b>plano de alta e reabilitação</b>	
<b>adjunto</b>	<b>cuidados paliativos</b>	
<b>COVID-19 crítica</b>		
<b>1a</b>	<b>internação em unidade de terapia intensiva/cuidados intensivos</b>	
<b>mais</b>	<b>tratamento dos sintomas e cuidados de suporte</b>	
<b>mais</b>	<b>considerar oxigênio nasal de alto fluxo ou ventilação não invasiva</b>	

Agudo	( resumo )
mais	considerar ventilação mecânica não invasiva
adjunto	vasodilatador pulmonar inalatório
adjunto	oxigenação por membrana extracorpórea
adjunto	tratamento da sepse/choque séptico
adjunto	corticosteroides
adjunto	terapias experimentais
adjunto	plano de alta e reabilitação
adjunto	cuidados paliativos

## Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)



## Agudo

### COVID-19 leve

#### 1a considerar isolamento domiciliar

- » Pacientes com doença leve suspeita ou confirmada (isto é, pacientes sintomáticos que atendem à definição de caso para COVID-19 sem evidência de hipóxia ou pneumonia) e pacientes assintomáticos devem ser isolados para conter a transmissão do vírus.[2]
- » Trate os pacientes em um estabelecimento de saúde, em um estabelecimento comunitário ou em casa. O isolamento domiciliar pode ser considerado na maioria dos pacientes, com consultas realizadas por telemedicina ou de forma remota, conforme apropriado.[2] [3] Esta decisão requer um julgamento clínico cuidadoso e deve ser informada por uma avaliação do ambiente doméstico do paciente para garantir que: medidas de prevenção e controle de infecção e outros requisitos possam ser atendidos (por exemplo, higiene básica, ventilação adequada); o cuidador seja capaz de fornecer cuidados e reconhecer quando o paciente pode estar piorando; o cuidador tenha suporte adequado (por exemplo, alimentos, suprimentos, apoio psicológico); o apoio de um profissional da saúde treinado esteja disponível na comunidade.[505] O local dos cuidados dependerá da orientação das autoridades locais de saúde e dos recursos disponíveis.
- » As gestantes com doença leve suspeitada ou confirmada podem não necessitar de cuidados agudos em um hospital, a menos que haja preocupação quanto a deterioração rápida ou incapacidade de se retornar ao hospital de maneira imediata.[2]
- » Aconselhe pacientes e membros da família a seguirem as medidas apropriadas de prevenção e controle de infecções:
- » [WHO: home care for patients with suspected or confirmed COVID-19 and management of their contacts]
- » [CDC: interim guidance for implementing home care of people not requiring hospitalization for coronavirus disease 2019 (COVID-19)]
- » Descontinue as precauções baseadas na transmissão (incluindo isolamento) e libere os pacientes do mapa de cuidados: 10 dias após o teste positivo (pacientes assintomáticos); 10 dias após o início dos sintomas mais 3 dias sem febre ou sintomas respiratórios (pacientes

## Agudo

sintomáticos).[2] Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA recomendam a descontinuação do isolamento domiciliar uma vez decorridos pelo menos 10 dias desde o aparecimento dos primeiros sintomas e pelo menos 24 horas desde a última febre sem o uso de antipiréticos, e melhora dos sintomas, se uma estratégia baseada em sintomas for usada. Em pessoas assintomáticas, o CDC recomenda descontinuar o isolamento domiciliar uma vez decorridos pelo menos 10 dias desde a data de um teste positivo. De forma alternativa, recomenda pelo menos dois testes de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) negativos em amostras respiratórias coletadas com 24 horas de intervalo antes do término do isolamento, se uma estratégia baseada em testes for usada.[519] Se o paciente estiver hospitalizado, as orientações do CDC para descontinuar o isolamento são as mesmas da doença moderada (consulte abaixo). As orientações sobre quando interromper o isolamento dependem das recomendações locais, e podem diferir entre os países. Por exemplo, no Reino Unido, o período de isolamento é de 10 dias nos pacientes com doença mais leve que são tratados na comunidade.[520]

### mais **monitoramento**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Monitore os pacientes com fatores de risco para doença grave de maneira estrita, e aconselhe os pacientes sobre os sinais e sintomas de deterioração ou complicações que requerem cuidados urgentes imediatos (por exemplo, dificuldade para respirar, dor torácica).[2] [3]

### mais **tratamento dos sintomas e cuidados de suporte**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Aconselhe os pacientes a evitar deitar-se de costas, pois isso torna a tosse ineficaz. Use medidas simples (por exemplo, uma colher de chá de mel em pacientes com 1 ano de idade ou mais) para auxiliar com a tosse.[511] Uma metanálise revelou que o mel é superior ao tratamento usual (por exemplo, antitussígenos) para a melhora dos sintomas de infecção do trato respiratório superior, particularmente a frequência e a gravidade da tosse.[527]

## Agudo

- » Aconselhe os pacientes sobre a nutrição e a reidratação adequadas. O excesso de fluidos pode agravar a oxigenação.[2]
- » Aconselhe os pacientes a melhorar a circulação de ar abrindo uma janela ou porta (os ventiladores podem disseminar a infecção e não devem ser usados).[511]
- » Forneça suporte básico à saúde mental básica e psicossocial a todos os pacientes e trate qualquer sintoma de insônia, depressão ou ansiedade, conforme apropriado.[2]
- » Considere o tratamento da disfunção olfatória (por exemplo, treinamento olfatório) se ela persistir para além de 2 semanas. Não há evidências para apoiar o uso desses tratamentos em pacientes com COVID-19.[528]

### adjunto antipiréticos/analgésicos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **paracetamol**: crianças: consulte o formulário local do medicamento para obter orientação quanto à dose; adultos: 500-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas, quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

#### OU

» **ibuprofeno**: crianças: consulte o formulário local do medicamento para obter orientação quanto à dose; adultos: 300-600 mg por via oral (liberação imediata) a cada 6-8 horas, quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

- » Recomenda-se paracetamol ou ibuprofeno.[2] [511] Atualmente, não há evidências de eventos adversos graves nos pacientes com COVID-19 que fazem uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), como o ibuprofeno, ou de efeitos resultantes do uso de AINEs sobre a utilização aguda sobre a utilização aguda de assistência médica, a sobrevida em longo prazo ou a qualidade de vida em pacientes com COVID-19.[521] [522] [523] [524] [525] [526]
- » O ibuprofeno só deve ser tomado à menor dose efetiva pelo menor período necessário para controlar os sintomas. Não é recomendado para gestantes (especialmente no terceiro trimestre) ou crianças <6 meses de idade (os limites de idade variam de acordo com o país).

## Agudo

### COVID-19 moderada

- 1a considerar isolamento domiciliar ou internação hospitalar**
- » Os pacientes com doença moderada suspeitada ou confirmada (ou seja, sinais clínicos de pneumonia, mas sem sinais de pneumonia grave) devem ser isolados para se conter a transmissão do vírus.[2]
  - » Faça o manejo dos pacientes em uma unidade de saúde, em uma instalação comunitária ou em casa. O isolamento domiciliar, com consultas por telemedicina ou remotas, conforme apropriado, pode ser considerado em pacientes de baixo risco. Faça o manejo de pacientes com alto risco de deterioração e gestantes em uma unidade de saúde.[2] [3]
  - » Implemente procedimentos locais de prevenção e controle de infecção ao tratar pacientes com COVID-19. Para os pacientes em isolamento domiciliar, aconselhe pacientes e membros da família a seguir medidas apropriadas de prevenção e controle de infecções:
  - » [WHO: home care for patients with suspected or confirmed COVID-19 and management of their contacts]
  - » [CDC: interim guidance for implementing home care of people not requiring hospitalization for coronavirus disease 2019 (COVID-19)]
  - » Descontinue as precauções baseadas na transmissão (incluindo o isolamento) e libere os pacientes do fluxo de assistência 10 dias após o início dos sintomas adicionados de pelo menos 3 dias sem febre ou sintomas respiratórios.[2] [529] Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) recomendam descontinuar o isolamento uma vez decorridos pelo menos 10 dias (não gravemente imunocomprometidos) ou 20 dias (gravemente imunocomprometidos) desde o aparecimento dos primeiros sintomas e pelo menos 24 horas desde a última febre sem o uso de antipiréticos, e a melhora dos sintomas, se for usada uma estratégia baseada nos sintomas. Em pessoas assintomáticas, o CDC recomenda descontinuar o isolamento uma vez decorridos pelo menos 10 dias (não gravemente imunocomprometidos) ou 20 dias (gravemente imunocomprometidos) desde a data de um teste positivo. De forma alternativa, recomenda pelo menos dois testes de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-

## Agudo

PCR) negativos em amostras respiratórias coletadas com 24 horas de intervalo antes do término do isolamento, se for usada uma estratégia baseada nos testes. Uma estratégia baseada nos sintomas é preferencial para esses pacientes.[529] Se o paciente estiver isolado em casa, as orientações do CDC para descontinuar o isolamento são as mesmas da doença leve (consulte acima). As orientações sobre quando interromper o isolamento dependem das recomendações locais e podem diferir entre os países. Por exemplo, no Reino Unido, o período de isolamento é de 14 dias a partir de um teste positivo em pacientes hospitalizados e de 10 dias em pacientes com doença mais leve que são tratados na comunidade.[520]

### mais **monitoramento**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Monitore atentamente os pacientes quanto a sinais ou sintomas de progressão da doença. Se o paciente estiver sendo tratado em casa, aconselhe-o sobre sinais e sintomas de deterioração ou complicações que requerem cuidados urgentes imediatos (por exemplo, dificuldade para respirar, dor torácica). Se o paciente estiver sendo tratado no hospital, monitore-o atentamente quanto a sinais de deterioração clínica usando escores clínicos de alerta precoce (por exemplo, National Early Warning Score 2 [NEWS2]) e responda imediatamente com as intervenções de cuidados de suporte apropriadas.[2]

### mais **tratamento dos sintomas e cuidados de suporte**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Aconselhe os pacientes a evitar deitar-se de costas, pois isso torna a tosse ineficaz. Use medidas simples (por exemplo, uma colher de chá de mel em pacientes com 1 ano de idade ou mais) para auxiliar com a tosse.[511] Uma metanálise revelou que o mel é superior aos cuidados usuais (por exemplo, antitussígenos) para a melhora dos sintomas de infecção do trato respiratório superior, particularmente a frequência e a gravidade da tosse.[527]

» Aconselhe os pacientes sobre a nutrição e a reidratação adequadas. O excesso de fluidos pode agravar a oxigenação.[2]

» Aconselhe os pacientes a melhorar a circulação de ar abrindo uma janela ou porta (os

## Agudo

ventiladores podem disseminar a infecção e não devem ser usados).[511]

» Forneça suporte básico à saúde mental básica e psicossocial a todos os pacientes e trate qualquer sintoma de insônia, depressão ou ansiedade, conforme apropriado.[2]

» Considere o tratamento da disfunção olfatória (por exemplo, treinamento olfatório) se ela persistir para além de 2 semanas. Não há evidências para apoiar o uso desses tratamentos em pacientes com COVID-19.[528]

### adjunto **antibióticos**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Considere antimicrobianos empíricos se houver suspeita clínica de infecção bacteriana.[2] [3] Os antibióticos também podem ser considerados nos idosos (particularmente aqueles em unidades de cuidados de longa permanência) e nas crianças <5 anos de idade, para fornecer antibioticoterapia empírica para uma possível pneumonia. O regime deve se basear no diagnóstico clínico, na epidemiologia e nos dados de suscetibilidade locais, e nas diretrizes de tratamento locais.[2]

### adjunto **antipiréticos/analgésicos**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **paracetamol**: crianças: consulte o formulário local do medicamento para obter orientação quanto à dose; adultos: 500-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas, quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

#### OU

» **ibuprofeno**: crianças: consulte o formulário local do medicamento para obter orientação quanto à dose; adultos: 300-600 mg por via oral (liberação imediata) a cada 6-8 horas, quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

» Recomenda-se paracetamol ou ibuprofeno.[2] [511] Atualmente, não há evidências de eventos adversos graves nos pacientes com COVID-19 que fazem uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), como o ibuprofeno, ou de efeitos resultantes do uso de AINEs sobre a utilização aguda sobre a utilização aguda de assistência médica, a sobrevida em longo

## Agudo

prazo ou a qualidade de vida em pacientes com COVID-19.[521] [522] [523] [524] [525] [526]

» O ibuprofeno só deve ser tomado à menor dose efetiva pelo menor período necessário para controlar os sintomas. Não é recomendado para gestantes (especialmente no terceiro trimestre) ou crianças <6 meses de idade (os limites de idade variam de acordo com o país).

## COVID-19 grave

### 1a internação hospitalar

» Os pacientes com doença grave suspeitada ou confirmada correm risco de rápida deterioração clínica e devem ser internados em uma unidade de saúde apropriada, sob a orientação de uma equipe de especialistas. A doença grave em adultos é definida como tendo sinais clínicos de pneumonia associados a pelo menos um dos seguintes: frequência respiratória >30 respirações/minuto, desconforto respiratório grave ou SpO<sub>2</sub> <90% em ar ambiente. A doença grave nas crianças é definida como apresentação de sinais clínicos de pneumonia associados a pelo menos um dos seguintes: cianose central ou SpO<sub>2</sub> <90%, desconforto respiratório grave, sinais gerais de perigo, incapacidade de mamar ou beber, letargia ou inconsciência ou convulsões).[2]

» Avalie todos os adultos quanto à fragilidade na internação, independentemente da idade e do status de COVID-19, usando a Escala Clínica de Fragilidade (ECF). [Clinical frailty scale] Envolve as equipes de cuidados intensivos nas discussões sobre a internação para cuidados intensivos.[510] Um grande estudo observacional revelou que os desfechos da doença foram mais bem preditos pela fragilidade do que a idade ou a comorbidade; fragilidade (escore CFS 5-8) foi associada a morte precoce e maior tempo de permanência hospitalar, e esses desfechos se agravaram com o aumento da fragilidade após o ajuste para idade e comorbidade.[530]

» Implemente procedimentos locais de prevenção e controle de infecção ao fazer o manejo de pacientes com COVID-19.

» As gestantes devem ser tratadas por uma equipe multidisciplinar, o que inclui especialistas obstétricos, perinatais, neonatais e de cuidados intensivos, bem como suporte psicossocial e de saúde mental. Recomenda-se uma abordagem de cuidados respeitosa e qualificada, centrada

## Agudo

na mulher.[2] A equipe multidisciplinar deve ser organizada o mais rapidamente possível após a ocorrência de hipoxemia materna, a fim de avaliar a maturidade fetal, a evolução da doença e as melhores opções para o parto.[582]

» Descontinue as precauções baseadas na transmissão (incluindo o isolamento) e libere os pacientes do fluxo de assistência 10 dias após o início dos sintomas adicionados de pelo menos 3 dias sem febre ou sintomas respiratórios.[2] Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA recomendam a descontinuação do isolamento uma vez decorridos pelo menos 20 dias desde o aparecimento dos primeiros sintomas e pelo menos 24 horas desde a última febre sem o uso de antipiréticos, e melhora dos sintomas, se um estratégia baseada em sintomas for usada. Em pessoas assintomáticas, o CDC recomenda descontinuar o isolamento uma vez decorridos pelo menos 20 dias desde a data de um teste positivo. De forma alternativa, recomenda pelo menos dois testes de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) negativos em amostras respiratórias coletadas com 24 horas de intervalo antes do término do isolamento, se uma estratégia baseada em testes for usada. Uma estratégia baseada em sintomas é preferencial para esses pacientes.[529] As orientações sobre quando interromper o isolamento dependem das recomendações locais, e podem diferir entre os países. Por exemplo, no Reino Unido, o período de isolamento é de 14 dias a partir de um teste positivo nos pacientes hospitalizados.[520]

### mais considerar oxigenoterapia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Inicie a oxigenoterapia suplementar imediatamente em qualquer paciente com sinais de emergência (ou seja, respiração obstruída ou ausente, dificuldade respiratória grave, cianose central, choque, coma e/ou convulsões) ou qualquer paciente sem sinais de emergência e  $SpO_2 < 90\%$ . [2] [3]

» Tenha como meta uma  $SpO_2 \geq 94\%$  durante a ressuscitação nos adultos e crianças com sinais de emergência que necessitem de manejo das vias aéreas e oxigenoterapia emergenciais. Quando o paciente estiver estável, recomenda-se a meta de  $SpO_2 > 90\%$  em crianças e adultos não gestantes e  $\geq 92\%$  a  $95\%$  em gestantes. Sondas ou cânulas nasais são preferíveis nas crianças pequenas.[2] Algumas diretrizes



## Agudo

recomendam que a SpO<sub>2</sub> seja mantida não superior a 96%.<sup>[532]</sup>

» Alguns centros podem recomendar metas de SpO<sub>2</sub> diferentes, a fim de apoiar a priorização do fluxo de oxigênio para os pacientes mais graves no hospital. Por exemplo, o NHS da Inglaterra recomenda uma meta de 92% a 95% (ou 90% a 94%, se clinicamente apropriado).<sup>[533]</sup>

» Considere técnicas de posicionamento (por exemplo, sentar-se com apoio alto, posição prona) e tratamento para desobstrução das vias aéreas para ajudar na remoção de secreções em adultos.<sup>[2]</sup> O fornecimento de oxigênio pode ser aumentado usando-se uma máscara com válvula unidirecional (non-rebreather) e a posição prona.<sup>[534]</sup> Considere um teste de posicionamento em posição prona enquanto acordado para melhorar a oxigenação nos pacientes com hipoxemia persistente, apesar de uma necessidade crescente de oxigênio suplementar, nos pacientes em que a intubação endotraqueal não for indicada.<sup>[3]</sup> O autoposicionamento precoce em posição prona de pacientes despertos e não intubados demonstrou melhorar a saturação de oxigênio, e pode protelar ou reduzir a necessidade de terapia intensiva.<sup>[535] [536] [537] [538] [539]</sup>

» Monitore atentamente os pacientes quanto a sinais de insuficiência respiratória hipoxêmica aguda progressiva.<sup>[2] [3]</sup>

### mais **tratamento dos sintomas e cuidados de suporte**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Fluidos e eletrólitos: use um manejo hídrico cauteloso nos adultos e crianças sem hipoperfusão tecidual ou responsividade hídrica, pois a ressuscitação agressiva com fluidos pode agravar a oxigenação.<sup>[2]</sup> Corrija qualquer anormalidade eletrolítica ou metabólica, como hiperglicemia ou acidose metabólica, de acordo com os protocolos locais.<sup>[540]</sup>

» Tosse: aconselhe os pacientes a evitar deitar-se de costas, pois isso torna a tosse ineficaz. Use medidas simples (por exemplo, uma colher de chá de mel nos pacientes com 1 ano de idade ou mais) para auxiliar com a tosse. O uso de curta duração de um antitussígeno pode ser considerado em pacientes selecionados (por exemplo, se a tosse for angustiante para o paciente), desde que não haja contraindicações.<sup>[511]</sup> Uma

## Agudo

metanálise revelou que o mel é superior ao tratamento usual (por exemplo, antitussígenos) para a melhora dos sintomas de infecção do trato respiratório superior, particularmente a frequência e a gravidade da tosse.[527]

» Dispneia: mantenha o quarto fresco e incentive o relaxamento, as técnicas de respiração e as mudanças de posição do corpo. Identifique e trate quaisquer causas reversíveis de dispneia (por exemplo, edema pulmonar). Considere um teste com oxigênio, se disponível. Considere uma combinação de opioides e benzodiazepínicos nos pacientes com dispneia moderada a grave ou nos pacientes em angústia.[511]

» Ansiedade, delirium e agitação: identifique e trate qualquer causa subjacente ou reversível (por exemplo, ofereça tranquilização, trate a hipóxia, anormalidades metabólicas ou endócrinas corretas, trate as coinfeções, minimize o uso de medicamentos que possam causar ou agravar o delirium, trate a abstinência de substâncias, mantenha ciclos normais de sono, trate a dor ou a dispneia).[2] [511] Considere um benzodiazepínico para o tratamento da ansiedade ou agitação que não responder a outras medidas. Considere o haloperidol ou uma fenotiazina para o tratamento do delirium.[511] Baixas doses de haloperidol (ou outro antipsicótico adequado) também podem ser consideradas para agitação.[2] Intervenções não farmacológicas são a base para o tratamento do delirium, quando possível, e a prevenção é essencial.[541]

» Cuidados bucais: são uma parte importante dos cuidados gerais nos pacientes hospitalizados ventilados ou não ventilados e naqueles que passam por redução gradual dos cuidados ou para cuidados de final de vida.[542]

» Sintomas de saúde mental: forneça suporte básico de saúde mental e psicossocial a todos os pacientes e trate qualquer sintoma de insônia ou depressão, conforme apropriado.[2]

### mais **profilaxia do tromboembolismo venoso**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **enoxaparina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

## Agudo

OU

» **dalteparina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **fondaparinux**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

**Opções secundárias**

» **heparina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Inicie a profilaxia do tromboembolismo venoso nos adultos e adolescentes hospitalizados agudamente enfermos com COVID-19 de acordo com o padrão de cuidados para outros pacientes hospitalizados sem COVID-19, desde que não haja contraindicações. O diagnóstico de COVID-19 não deve influenciar as recomendações do pediatra sobre a profilaxia do tromboembolismo venoso nas crianças hospitalizadas. As gestantes devem ser tratadas por um especialista.[2] [3] [543] [544]

» A heparina de baixo peso molecular ou o fondaparinux são preferíveis à heparina não fracionada para reduzir o contato com o paciente. A heparina não fracionada é contraindicada nos pacientes com trombocitopenia grave. O fondaparinux é recomendado nos pacientes com história de trombocitopenia induzida por heparina. Os anticoagulantes orais diretos não são recomendados. A tromboprofilaxia mecânica (por exemplo, dispositivos de compressão pneumática intermitente) é recomendada quando a anticoagulação for contraindicada ou não estiver disponível.[2] [544] [545]

» A dose ideal é desconhecida. As doses padrão para profilaxia são recomendadas em relação aos esquemas intermediários ou completos de doses de tratamento.[544] Alguns médicos estão usando esquemas de doses de tratamento intermediárias ou completas, em vez de doses profiláticas por estarem preocupados com trombos não detectados; no entanto, isso pode causar sangramentos importantes.[546] Não há dados suficientes para recomendar o aumento das doses de anticoagulantes para a profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes com COVID-19 no contexto de um ensaio clínico.[3] No entanto, algumas diretrizes recomendam que doses escalonadas possam

## Agudo

ser consideradas em pacientes criticamente enfermos.[543]

» Monitore os pacientes em busca de sinais e sintomas sugestivos de tromboembolismo e prossiga com as diretrizes de diagnóstico e tratamento apropriadas, se houver suspeita clínica.[2]

» Em geral, a profilaxia do tromboembolismo venoso de rotina após a alta não é recomendada, exceto em alguns pacientes de alto risco.[3] [543] [544]

» Uma análise retrospectiva de mais de 4000 pacientes revelou que a anticoagulação esteve associada a menor mortalidade e intubação entre os pacientes com COVID-19 hospitalizados. A anticoagulação terapêutica foi associada a menor mortalidade em comparação com a anticoagulação profilática, mas a diferença não foi estatisticamente significativa.[547] Entretanto, há poucas evidências de alta qualidade para a profilaxia do tromboembolismo venoso nos pacientes com COVID-19; portanto, os médicos devem confiar nos princípios baseados em evidências de manejo da anticoagulação pré-COVID-19, combinados com abordagens racionais para abordar os desafios clínicos.[543]

### mais **monitoramento**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Monitore os pacientes para detectar sinais de deterioração clínica de maneira estrita e responda imediatamente com intervenções de cuidados de suporte adequadas.[2]

### adjunto **antibióticos**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Considere antimicrobianos empíricos se houver suspeita clínica de infecção bacteriana. Administre-os em até 1 hora após a avaliação inicial dos pacientes com suspeita de sepse ou se o paciente atender aos critérios de alto risco (ou dentro de 4 horas após se estabelecer um diagnóstico de pneumonia); não espere pelos resultados da microbiologia. Baseie o esquema no diagnóstico clínico (por exemplo, pneumonia adquirida na comunidade, pneumonia hospitalar, sepse), na epidemiologia local, nos dados de suscetibilidade e nas diretrizes de tratamento locais.[2] [3] [487]

## Agudo

» Algumas diretrizes recomendam o tratamento com antibióticos empíricos para patógenos bacterianos em todos os pacientes com pneumonia adquirida na comunidade sem confirmação de COVID-19. É provável que os patógenos bacterianos nos pacientes com COVID-19 e pneumonia sejam os mesmos dos pacientes com pneumonia adquirida na comunidade anteriores; assim, as recomendações para tratamento antimicrobiano empírico devem ser as mesmas.[488] No entanto, o National Institute for Health and Care Excellence do Reino Unido recomenda que é razoável não iniciar o uso de antimicrobianos empíricos se se estiver confiante de que as características clínicas são típicas de COVID-19.[487] Não há evidências suficientes para recomendar antimicrobianos empíricos de amplo espectro na ausência de outra indicação.[3]

» Alguns pacientes podem necessitar da continuação da antibioticoterapia uma vez que a COVID-19 tenha sido confirmada, dependendo das circunstâncias clínicas (por exemplo, evidência clínica ou microbiológica de infecção bacteriana, independentemente dos resultados dos exames para coronavírus causador de síndrome respiratória aguda grave 2 [SARS-CoV-2], resultado positivo do teste para SARS-CoV-2 mas com características clínicas atípicas da COVID-19). Nestas circunstâncias, reavalie a escolha antibiótica com base nos resultados da microbiologia e troque para um antibiótico de espectro mais estreito, se adequado, reavalie o uso dos antibióticos intravenosos no prazo de 48 horas e considere alterar para a terapia oral, e administre por um total de 5 dias, salvo se houver alguma indicação óbvia para continuar.[487]

» Reavalie o uso dos antibióticos diariamente. Reduza a terapia empírica com base nos resultados de microbiologia e nos critérios clínicos. Revise regularmente a possibilidade de mudar da terapia intravenosa para a oral. A duração do tratamento deve ser a mais curta possível (por exemplo, 5 a 7 dias). Programas de uso racional dos antibióticos devem estar em vigor.[2]

### adjunto **corticosteroides**

Tratamento recomendado para **ALGUNS** dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### **Opções primárias**

## Agudo

» **dexametasona**: 6 mg por via oral/  
intravenosa uma vez ao dia por 7-10 dias

**OU**

» **hidrocortisona**: 50 mg por via oral/  
intravenosa a cada 8 horas por 7-10 dias

### Opções secundárias

» **prednisolona**: 40 mg/dia por via oral  
administrados em 1-2 doses fracionadas por  
7-10 dias

**OU**

» **metilprednisolona**: 32 mg/dia por via oral/  
intravenosa administrados em 1-2 doses  
fracionadas por 7-10 dias

» A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda fortemente a terapia com corticosteroide sistêmico (baixa dose intravenosa ou oral de dexametasona ou de hidrocortisona) por 7 a 10 dias nos adultos com COVID-19 grave. Esta recomendação é baseada em duas metanálises que combinaram dados de oito estudos randomizados (mais de 7000 pacientes), incluindo o estudo RECOVERY do Reino Unido. Evidências de qualidade moderada sugerem que os corticosteroides sistêmicos provavelmente reduzem a mortalidade a 28 dias nos pacientes com COVID-19 grave e crítica. Eles provavelmente também reduzem a necessidade de ventilação invasiva. Não há evidências comparando diretamente a dexametasona e a hidrocortisona. Os danos do tratamento nesse contexto são considerados pequenos. Não está claro se essas recomendações podem ser aplicadas a crianças ou aos imunocomprometidos.[512] [548] [549]

» [BMJ rapid recommendations: a living WHO guideline on drugs for COVID-19]

» No Reino Unido, o National Institute for Health and Care Excellence recomenda a dexametasona ou a hidrocortisona nos pacientes com COVID-19 grave (de acordo com as orientações da OMS). As autorizações de comercialização abrangem esta indicação no Reino Unido.[510]

» [NICE: COVID-19 prescribing brief – corticosteroids]

## Agudo

» Nos EUA, o painel de diretrizes do National Institutes of Health recomenda o uso de dexametasona nos adultos com COVID-19 mecanicamente ventilados e nos pacientes que necessitam de oxigênio suplementar, mas que não estejam em ventilação mecânica. O painel recomenda contra o uso de dexametasona nos pacientes que não necessitam de oxigênio suplementar. Corticosteroides alternativos podem ser usados nas situações em que a dexametasona não esteja disponível. Avalie se o paciente é adequado para corticoterapia antes de iniciar o tratamento.[3] A Infectious Diseases Society of America apoia o uso da dexametasona nos pacientes hospitalizados com doença grave.[550]

» Monitore os pacientes quanto a efeitos adversos (por exemplo, hiperglicemia, infecções secundárias, efeitos psiquiátricos, reativação de infecções latentes) e avalie as interações medicamentosas.[3] Siga as políticas locais para proteção gástrica durante o tratamento com corticosteroides. Interações clinicamente significativas entre remdesivir e corticosteroides são improváveis; no entanto, lopinavir/ritonavir pode aumentar as concentrações de hidrocortisona.[510]

» O tratamento deve ser interrompido se a pessoa receber alta hospitalar antes do término do ciclo de 10 dias.[510]

### adjunto tratamento de coinfeções

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Trate as coinfeções confirmadas em laboratório (por exemplo, malária, tuberculose, gripe (influenza)) conforme apropriado, de acordo com os protocolos locais.[2]

### adjunto antipiréticos/analgésicos

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **paracetamol**: crianças: consulte o formulário local do medicamento para obter orientação quanto à dose; adultos: 500-1000 mg por via oral a cada 4-6 horas, quando necessário, máximo de 4000 mg/dia

**OU**

» **ibuprofeno**: crianças: consulte o formulário local do medicamento para obter orientação

## Agudo

quanto à dose; adultos: 300-600 mg por via oral (liberação imediata) a cada 6-8 horas, quando necessário, máximo de 2400 mg/dia

» Recomenda-se paracetamol ou ibuprofeno.[2] [532] Atualmente, não há evidências de eventos adversos graves nos pacientes com COVID-19 que fazem uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), como o ibuprofeno, ou de efeitos resultantes do uso de AINEs sobre a utilização aguda sobre a utilização aguda de assistência médica, a sobrevida em longo prazo ou a qualidade de vida em pacientes com COVID-19.[521] [522] [523] [524] [525] [526]

» O ibuprofeno só deve ser tomado à menor dose efetiva pelo menor período necessário para controlar os sintomas. Não é recomendado para gestantes (especialmente no terceiro trimestre) ou crianças <6 meses de idade (os limites de idade variam de acordo com o país).

### adjunto terapias experimentais

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Considere as terapias experimentais como o remdesivir, o plasma de convalescente e o lopinavir/ritonavir apenas no contexto de um ensaio clínico ou de acordo com protocolos locais.[2]

» Remdesivir pode reduzir a mortalidade, mas não há evidências convincentes de que qualquer um dos outros tratamentos tenha um benefício neste desfecho quando comparado com o padrão de cuidados ou entre si. Hidroxicloroquina, remdesivir e lopinavir/ritonavir podem reduzir o tempo de remissão dos sintomas.[549]

» [BMJ interactive tool: drug treatments for covid-19 – living systematic review and network meta-analysis]

» Consulte a seção Novidades para obter mais informações.

### adjunto plano de alta e reabilitação

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Avalie os pacientes idosos de maneira rotineira quanto a mobilidade, deglutição funcional, comprometimento cognitivo e problemas de saúde mental e, com base nessa avaliação, determine se o paciente está pronto para receber alta e se tem alguma necessidade de reabilitação e acompanhamento.[2]



## Agudo

**adjunto cuidados paliativos**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» As intervenções de cuidados paliativos devem estar acessíveis em cada instituição que preste atendimento a pacientes com COVID-19. Identifique se o paciente tem um planejamento antecipado de cuidados e respeite as prioridades e preferências do paciente ao formular o seu planejamento antecipado de cuidados.[2] Siga as diretrizes locais de cuidados paliativos.

## COVID-19 crítica

**1a internação em unidade de terapia intensiva/cuidados intensivos**

» Os pacientes com doença crítica (isto é, presença de síndrome do desconforto respiratório agudo, sepse ou choque séptico) devem ser internados ou transferidos para uma unidade de terapia intensiva/cuidados intensivos sob a orientação de uma equipe de especialistas.[2]

» Discuta os riscos, benefícios e possíveis desfechos das opções de tratamento com os pacientes e suas famílias e permita que eles expressem preferências sobre seu tratamento. Leve em consideração os desejos e expectativas dos pacientes ao considerar o teto do tratamento. Use ferramentas de suporte à decisão, se disponíveis. Coloque em prática os planos de escalonamento de tratamento e discuta quaisquer planos de cuidados avançados existentes ou decisões avançadas para recusar o tratamento com pacientes com comorbidades avançadas preexistentes.[511]

» Implemente procedimentos locais de prevenção e controle de infecção ao fazer o manejo de pacientes com COVID-19.

» As gestantes devem ser tratadas por uma equipe multidisciplinar, o que inclui especialistas obstétricos, perinatais, neonatais e de cuidados intensivos, bem como suporte psicossocial e de saúde mental. Recomenda-se uma abordagem de cuidados respeitosa e qualificada, centrada na mulher.[2] A equipe multidisciplinar deve ser organizada o mais rapidamente possível após a ocorrência de hipoxemia materna, a fim de avaliar a maturidade fetal, a evolução da doença e as melhores opções para o parto.[582]

## Agudo

» Descontinue as precauções baseadas na transmissão (incluindo o isolamento) e libere os pacientes do fluxo de assistência 10 dias após o início dos sintomas adicionados de pelo menos 3 dias sem febre ou sintomas respiratórios.[2] Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) dos EUA recomendam a descontinuação do isolamento uma vez decorridos pelo menos 20 dias desde o aparecimento dos primeiros sintomas e pelo menos 24 horas desde a última febre sem o uso de antipiréticos, e melhora dos sintomas, se for usada uma estratégia baseada em sintomas. Em pessoas assintomáticas, o CDC recomenda descontinuar o isolamento uma vez decorridos pelo menos 20 dias desde a data de um teste positivo. De forma alternativa, recomenda pelo menos dois testes de reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) negativos em amostras respiratórias coletadas com 24 horas de intervalo antes do término do isolamento, se for usada uma estratégia baseada nos testes. Uma estratégia baseada nos sintomas é preferencial para esses pacientes.[529] As orientações sobre quando interromper o isolamento dependem das recomendações locais e podem diferir entre os países. Por exemplo, no Reino Unido, o período de isolamento é de 14 dias a partir de um teste positivo em pacientes hospitalizados.[520]

### mais **tratamento dos sintomas e cuidados de suporte**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Considere o manejo hídrico e eletrolítico, o tratamento antimicrobiano e o manejo dos sintomas conforme apropriado. A profilaxia para tromboembolismo venoso é recomendada para os pacientes criticamente enfermos. A heparina de baixo peso molecular é a opção de preferência, sendo a heparina não fracionada considerada uma alternativa adequada e preferencial em relação ao fondaparinux.[544] Consulte COVID-19 Grave para obter informações mais detalhadas.

» Implemente as intervenções padrão para prevenir complicações associadas à doença crítica.[2]

### mais **considerar oxigênio nasal de alto fluxo ou ventilação não invasiva**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

## Agudo

» Considere um teste com oxigênio nasal de alto fluxo ou ventilação não invasiva (por exemplo, pressão positiva contínua nas vias aéreas [CPAP] ou pressão positiva em dois níveis nas vias aéreas [BiPAP]) em pacientes selecionados com síndrome do desconforto respiratório agudo leve.[2]

» Recomenda-se precauções contra transmissão pelo ar nessas intervenções (incluindo a CPAP de bolhas) devido à incerteza sobre o potencial de aerossolização.[2]

» os pacientes com hipercapnia, instabilidade hemodinâmica, insuficiência de múltiplos órgãos ou estado mental anormal geralmente não devem receber oxigênio nasal de alto fluxo, embora novos dados sugiram que ele pode ser seguro em pacientes com hipercapnia leve a moderada e sem agravamento. Os pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica e instabilidade hemodinâmica, insuficiência de múltiplos órgãos ou estado mental anormal não devem receber esses tratamentos em vez de outras opções, como a ventilação invasiva.[2]

» Há um debate contínuo sobre o modo ideal de suporte respiratório anterior à ventilação mecânica.[555] O NHS da Inglaterra recomenda a CPAP como a forma preferencial de ventilação não invasiva nos pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica (tipo 1). Ele não defende o uso de oxigênio nasal de alto fluxo com base na ausência de eficácia, no uso de oxigênio (o oxigênio nasal de alto fluxo pode sobrecarregar o suprimento de oxigênio com o risco de insuficiência do suprimento local) e a disseminação da infecção.[556] Outras diretrizes recomendam o oxigênio nasal de alto fluxo em vez da ventilação não invasiva, a menos que o oxigênio nasal de alto fluxo não esteja disponível.[3] [532] Apesar da tendência de se evitar o oxigênio nasal de alto fluxo, foi demonstrado que existe um risco semelhante de geração de aerossóis em relação às máscaras de oxigênio padrão.[557]

» A CPAP precoce pode fornecer uma ponte para a ventilação mecânica invasiva. Reserve o uso da BiPAP para os pacientes com insuficiência ventilatória hipercápnica aguda ou crônica (insuficiência respiratória do tipo 2).[556]

» Monitore os pacientes quanto a deterioração aguda de maneira estrita. Se os pacientes não melhorarem após um breve teste dessas intervenções, eles necessitam de intubação endotraqueal urgente.[2] [532]

## Agudo

**mais considerar ventilação mecânica não invasiva**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Considere a intubação endotraqueal e a ventilação mecânica nos pacientes com deterioração aguda, apesar de medidas avançadas com oxigênio/suporte ventilatório não invasivo.[2] [3]

» A intubação endotraqueal deve ser realizada por um profissional experiente seguindo as precauções contra transmissão por gotículas.[2] A intubação por laringoscopia assistida por vídeo é recomendada, se possível.[3] Crianças pequenas ou adultos obesos ou gestantes podem dessaturar rapidamente durante a intubação e, assim, requerem uma pré-oxigenação com 100% de fração do oxigênio inspirado (FiO<sub>2</sub>) por 5 minutos.[2]

» Os pacientes mecanicamente ventilados com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) devem receber uma estratégia protetora da ventilação pulmonar, com baixo volume corrente/baixa pressão inspiratória (doses-alvo mais baixas são recomendadas para crianças). Uma estratégia com pressão expiratória final positiva (PEEP) mais alta é preferível a uma estratégia com PEEP mais baixa na SDRA de moderada a grave. No entanto, recomenda-se a individualização da PEEP, na qual o paciente é monitorado quanto aos efeitos benéficos ou prejudiciais e a pressão é dirigida durante o ajuste levando-se em consideração os riscos e benefícios da titulação da PEEP.[2] [3] [532] O NHS da Inglaterra recomenda uma estratégia com PEEP baixa nos pacientes com complacência normal, em que o recrutamento pode não ser necessário.[561]

» Embora alguns pacientes com pneumonia por COVID-19 possam atender aos critérios para SDRA, há uma certa discussão sobre se a pneumonia por COVID-19 é sua própria doença específica com fenótipos atípicos. Evidências anedóticas sugerem que a principal característica da apresentação atípica é a dissociação entre a mecânica pulmonar bem preservada e a gravidade da hipoxemia.[562] [563] [564] [565] [566] [567] No entanto, essa abordagem tem sido criticada.[568] [569] Tem-se alegado que uma abordagem baseada em evidências que extrapole os dados da SDRA não relacionada à COVID-19 é a abordagem

## Agudo

mais razoável para os pacientes com COVID-19 sob terapia intensiva.[570] Como consequência disso, alguns médicos alertaram que o uso do ventilador controlado por protocolo pode estar causando lesão pulmonar em alguns pacientes e que as configurações do ventilador devem se basear nos achados fisiológicos, em vez do uso de protocolos padrão. A PEEP alta pode ter um efeito prejudicial nos pacientes com complacência normal.[562] A PEEP sempre deve ser ajustada de maneira cuidadosa.[534]

» Considere a ventilação na posição prona no pacientes com SDRA grave por 12 a 16 horas por dia. As gestantes no terceiro trimestre podem se beneficiar da posição em decúbito lateral. É necessária cautela em crianças.[2] [3] [532] Uma maior duração pode ser viável em alguns pacientes.[571]

» Manobras de recrutamento pulmonar são sugeridas, mas as manobras de recrutamento alveolar (aumento escalonado da PEEP) não são recomendadas.[3] [532]

### adjunto **vasodilatador pulmonar inalatório**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Considere uma tentativa com vasodilatador pulmonar por via inalatória em adultos com síndrome do desconforto respiratório agudo grave e hipoxemia a despeito de uma ventilação otimizada. Use um esquema de suspensão gradual se não houver uma melhora rápida na oxigenação.[3] [532]

### adjunto **oxigenação por membrana extracorpórea**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Considere oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO), de acordo com a disponibilidade e a experiência, se os métodos acima falharem.[2] [532] [575] [576] A ECMO não é adequada para todos os pacientes, e apenas aqueles que atendem a certos critérios de inclusão podem ser considerados para a ECMO.[577]

» Não há evidências suficientes para recomendar ou desaconselhar o uso rotineiro de ECMO.[3] Os dados preliminares sobre o uso da ECMO em pacientes com COVID-19 não foram promissores.[578] [579] No entanto, dados mais recentes indicam que a taxa de sobrevivência estimada em 60 dias dos pacientes resgatados por ECMO com COVID-19 (31%) foi

## Agudo

semelhante à de estudos prévios da ECMO para SDRA grave.[580]

» A ECMO venovenosa de duplo estágio e de acesso único com extubação precoce parece ser segura e eficaz nos pacientes com insuficiência respiratória decorrente da COVID-19.[581]

### adjunto **tratamento da sepse/choque séptico**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» O tratamento da sepse e do choque séptico nos pacientes com COVID-19 está além do escopo deste tópico. Consulte a seção Complicações.

### adjunto **corticosteroides**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

#### Opções primárias

» **dexametasona**: 6 mg por via oral/intravenosa uma vez ao dia por 7-10 dias

#### OU

» **hidrocortisona**: 50 mg por via oral/intravenosa a cada 8 horas por 7-10 dias. Pode ser continuada por até 28 dias para os pacientes com choque séptico. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: critical care in adults. 2020 [internet publication]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng159>

#### Opções secundárias

» **prednisolona**: 40 mg/dia por via oral administrados em 1-2 doses fracionadas por 7-10 dias

#### OU

» **metilprednisolona**: 32 mg/dia por via oral/intravenosa administrados em 1-2 doses fracionadas por 7-10 dias

» A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda fortemente a terapia com corticosteroide sistêmico (baixa dose intravenosa ou oral de dexametasona ou de hidrocortisona) por 7 a 10 dias em adultos com COVID-19 crítica. Esta recomendação é baseada em duas metanálises que combinaram dados de oito estudos randomizados (mais de 7000 pacientes), incluindo o estudo RECOVERY

## Agudo

do Reino Unido. Evidências de qualidade moderada sugerem que os corticosteroides sistêmicos provavelmente reduzem a mortalidade a 28 dias nos pacientes com COVID-19 grave e crítica. Eles provavelmente também reduzem a necessidade de ventilação invasiva. Não há evidências comparando diretamente a dexametasona e a hidrocortisona. Os danos do tratamento nesse contexto são considerados pequenos. Não está claro se essas recomendações podem ser aplicadas a crianças ou aos imunocomprometidos.[512] [548] [549]

» [BMJ rapid recommendations: a living WHO guideline on drugs for COVID-19]

» No Reino Unido, o National Institute for Health and Care Excellence recomenda a dexametasona ou a hidrocortisona nos pacientes com COVID-19 crítica (de acordo com as orientações da OMS). As autorizações de comercialização abrangem esta indicação no Reino Unido.[510]

» [NICE: COVID-19 prescribing brief – corticosteroids]

» Nos EUA, o painel de diretrizes do National Institutes of Health recomenda o uso de dexametasona nos adultos com COVID-19 mecanicamente ventilados e nos pacientes que necessitam de oxigênio suplementar, mas que não estejam em ventilação mecânica. O painel recomenda contra o uso de dexametasona nos pacientes que não necessitam de oxigênio suplementar. Corticosteroides alternativos podem ser usados nas situações em que a dexametasona não esteja disponível. Avalie se o paciente é adequado para corticoterapia antes de iniciar o tratamento.[3] A Infectious Diseases Society of America apoia o uso da dexametasona nos pacientes hospitalizados com doença grave.[550]

» Monitore os pacientes quanto a efeitos adversos (por exemplo, hiperglicemia, infecções secundárias, efeitos psiquiátricos, reativação de infecções latentes) e avalie as interações medicamentosas.[3] Siga as políticas locais para proteção gástrica durante o tratamento com corticosteroides. Interações clinicamente significativas entre remdesivir e corticosteroides são improváveis; no entanto, lopinavir/ritonavir pode aumentar as concentrações de hidrocortisona.[510]

## Agudo

- » O tratamento deve ser interrompido se a pessoa receber alta hospitalar antes do término do ciclo de 10 dias.[510]
- adjunto terapias experimentais**
- Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado
- » Considere as terapias experimentais como o remdesivir, o plasma de convalescente e o lopinavir/ritonavir apenas no contexto de um ensaio clínico ou de acordo com protocolos locais.[2]
- » Remdesivir pode reduzir a mortalidade, mas não há evidências convincentes de que qualquer um dos outros tratamentos tenha um benefício neste desfecho quando comparado com o padrão de cuidados ou entre si. Hidroxicloroquina, remdesivir e lopinavir/ritonavir podem reduzir o tempo de remissão dos sintomas.[549]
- » [\[BMJ interactive tool: drug treatments for covid-19 – living systematic review and network meta-analysis\]](#)
- » Consulte a seção Novidades para obter mais informações.
- adjunto plano de alta e reabilitação**
- Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado
- » Avalie rotineiramente os pacientes sob cuidados intensivos quanto a mobilidade, deglutição funcional, comprometimento cognitivo e problemas de saúde mental e, com base nessa avaliação, determine se o paciente está pronto para receber alta e se tem alguma necessidade de reabilitação e acompanhamento.[2]
- adjunto cuidados paliativos**
- Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado
- » As intervenções de cuidados paliativos devem estar acessíveis em cada instituição que preste atendimento a pacientes com COVID-19. Identifique se o paciente tem um planejamento antecipado de cuidados e respeite as prioridades e preferências do paciente ao formular o seu planejamento antecipado de cuidados.[2] Siga as diretrizes locais de cuidados paliativos.



# Novidades

## Introdução

Vários tratamentos para COVID-19 estão em ensaios clínicos em todo o mundo. [\[Global coronavirus COVID-19 clinical trial tracker\]](#) Existem vários tratamentos sendo usados off-label com base no uso compassivo ou como parte de um ensaio clínico. [\[WHO: off-label use of medicines for COVID-19\]](#) É importante notar que pode haver efeitos adversos graves associados a esses medicamentos, e que esses efeitos adversos podem se sobrepor às manifestações clínicas da COVID-19. Esses medicamentos também podem aumentar o risco de morte em um paciente idoso ou em um paciente com uma condição de saúde subjacente (por exemplo, medicamentos que prolongam o intervalo QT podem aumentar o risco de morte cardíaca).[\[595\]](#) As interações medicamentosas com o(s) medicamento(s) existente(s) do paciente e as interações medicamento-doença (por exemplo, impacto da inflamação sobre o metabolismo do medicamento em pacientes com COVID-19) também devem ser consideradas.[\[596\]](#) Ensaios internacionais para identificar tratamentos que possam ser benéficos, como o ensaio Solidarity da Organização Mundial da Saúde (OMS) e o ensaio randomizado de avaliação de terapia para COVID-19 (RECOVERY) do Reino Unido, estão em andamento. [\[WHO: "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments\]](#) [\[RECOVERY trial\]](#)

## Remdesivir

Um novo análogo de nucleosídeos intravenoso e com ampla atividade antiviral que mostra atividade in vitro contra o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2). Nos EUA, a Food and Drug Administration (FDA) emitiu uma autorização de uso emergencial para o remdesivir para o tratamento de COVID-19 suspeitada ou confirmada em adultos e crianças hospitalizados, independentemente da gravidade da doença.[\[597\]](#) A autorização é baseada nos resultados de um ensaio randomizado e controlado por placebo com o remdesivir em 1063 pacientes hospitalizados com COVID-19 grave, realizado pelo National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID). O estudo constatou que os pacientes que tomaram um ciclo de 10 dias de remdesivir apresentaram um tempo de recuperação mais rápido (isto é, definido como um paciente que não necessita mais de hospitalização, ou hospitalizado que não necessita mais de oxigênio ou cuidados médicos contínuos) em comparação com o placebo, com um tempo de recuperação mediano de 11 dias vs 15 dias. Os resultados foram significantes apenas entre os pacientes que receberam oxigênio. A taxa de mortalidade foi de 7.1% com o remdesivir em comparação com 11.9% com o placebo, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa. A incidência de efeitos adversos não foi significativamente diferente entre os dois grupos. Embora o ensaio estivesse em andamento, o conselho de monitoramento da segurança e dos dados fez a recomendação para quebra do caráter cego dos resultados aos membros da equipe do ensaio do NIAID, que posteriormente decidiram tornar os resultados públicos.[\[598\]](#) As diretrizes do National Institutes of Health recomendam priorizar o remdesivir nos pacientes hospitalizados com COVID-19 que necessitam de oxigênio suplementar, mas que não estejam recebendo oxigênio em sistema de alto fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea. O painel de diretrizes recomenda que os pacientes devem receber tratamento por 5 dias ou até a alta hospitalar, o que ocorrer primeiro (os pacientes que não tiverem apresentado melhora clínica após 5 dias podem receber o tratamento por até 10 dias). O painel de diretrizes não recomenda a favor ou contra o remdesivir para o tratamento de pacientes com doença grave que necessitem de oxigênio em sistema de alto fluxo, ventilação não invasiva, ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea, uma vez que não há dados suficientes.[\[3\]](#) A Infectious Diseases Society of America recomenda o remdesivir, em comparação a nenhum tratamento antiviral, entre os pacientes hospitalizados com COVID-19 grave, com a mesma duração de tratamento recomendada acima.[\[550\]](#) Uma revisão do National Institute for Health and Care Excellence do Reino Unido sugere que há algum benefício com o remdesivir em comparação com o placebo na redução das medidas de suporte, incluindo ventilação mecânica, e na redução do tempo até a recuperação nos pacientes em uso de oxigenoterapia. No entanto, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para a mortalidade e os eventos adversos graves.[\[599\]](#) Um painel de diretrizes de especialistas faz uma recomendação fraca para o uso do remdesivir na doença grave, e apoia estudos randomizados adicionais, pois a qualidade da evidência é baixa. [\[BMJ rapid recommendations: remdesivir for severe covid-19 – a clinical practice guideline\]](#) Uma metanálise em rede revelou que os esquemas com remdesivir de 5 e 10 dias foram associados a maiores chances de melhora clínica em pacientes hospitalizados em comparação com o placebo.[\[600\]](#) Existem poucos dados disponíveis para dar suporte ao uso de remdesivir nos pacientes com doença leve ou moderada. Pacientes hospitalizados com doença moderada tiveram

um estado clínico estatisticamente significativamente melhor após 5 dias de tratamento (mas não 10 dias de tratamento) em comparação com aqueles que receberam o padrão de cuidados em 11 dias após o início do tratamento, mas a diferença foi de importância clínica incerta.[601] O painel de diretrizes do National Institutes of Health não recomenda a favor ou contra o remdesivir para o tratamento de doença leve ou moderada, pois não há dados suficientes.[3] O remdesivir parece ser seguro para ser usado durante a gravidez.[602] Os possíveis efeitos adversos incluem elevação das enzimas hepáticas e reações relacionadas à infusão (por exemplo, hipotensão, náuseas, vômitos, sudorese, tremores). A FDA dos EUA não recomenda o uso concomitante de remdesivir e cloroquina ou hidroxiclороquina devido a uma interação medicamentosa que pode resultar em atividade antiviral reduzida do remdesivir, embora isso não tenha sido observado na prática.[603] A European Medicines Agency concedeu uma autorização condicional de comercialização para o remdesivir para o tratamento da COVID-19 em adultos e crianças com 12 anos de idade ou mais com pneumonia que necessitem de oxigênio suplementar.[604] Uma política provisória de comissionamento clínico foi estabelecida para definir o acesso de rotina ao remdesivir no tratamento da COVID-19 em todo o Reino Unido a partir de 3 de julho.[605] Foram iniciados ensaios clínicos com o remdesivir por via inalatória e o remdesivir associado a betainterferona 1a.[606]

## Plasma de convalescente

Estão em andamento ensaios clínicos para determinar a segurança e a eficácia do plasma de convalescente que contenha anticorpos contra o SARS-CoV-2 em pacientes com COVID-19. Nos EUA, a Food and Drug Administration emitiu uma autorização de uso emergencial para o plasma de convalescente para o tratamento de COVID-19 em pacientes hospitalizados.[607] Isto segue a publicação de uma pré-impressão (sem revisão por pares) de um estudo de programa de acesso expandido multicêntrico e aberto de mais de 35,000 pacientes que revelou que o plasma de convalescente diminuiu a mortalidade em 7 dias em 9% nos pacientes hospitalizados quando administrado em até 3 dias após o diagnóstico, e em 12% quando administrado 4 ou mais dias depois.[608] Uma metanálise e uma revisão sistemática com um total de 5444 pacientes revelaram que o uso de plasma de convalescente reduziu a mortalidade, aumentou a cura viral e resultou em melhora clínica em pacientes com COVID-19; no entanto, a evidência é de baixa qualidade, e mais ensaios clínicos randomizados e controlados são necessários.[609] Os autores de uma revisão rápida Cochrane não conseguiram ter certeza sobre se o plasma de convalescente é benéfico para os pacientes hospitalizados com COVID-19. Os estudos concluídos foram de baixa qualidade, e os resultados podem estar relacionados à progressão natural da doença ou a outros tratamentos que o paciente possa ter recebido. A evidência atualmente disponível sobre a segurança e a eficácia do plasma de convalescente para o tratamento de pacientes hospitalizados é de certeza muito baixa.[610] O painel de diretrizes do National Institutes of Health diz que atualmente não há evidências suficientes para recomendar a favor ou contra o uso de plasma de convalescente para o tratamento da COVID-19.[3] A Infectious Diseases Society of America recomenda o plasma de convalescentes apenas no contexto de um ensaio clínico.[550]

## Hidroxiclороquina/cloroquina

A hidroxiclороquina e a cloroquina são medicamentos orais indicados na profilaxia e no tratamento da malária, bem como no tratamento de algumas doenças autoimunes. Ambos os medicamentos mostram atividade *in vitro* contra o SARS-CoV-2; no entanto, a hidroxiclороquina tem sido usada mais comumente em ensaios devido ao seu melhor perfil de efeitos adversos.[611] [612] Os dados iniciais dos ensaios clínicos da hidroxiclороquina pareceram promissores.[613] [614] [615] Entretanto, uma revisão sistemática viva das evidências atuais (até 27 de agosto) conclui que há evidências de baixa força de ensaios e estudos de coorte de que a hidroxiclороquina não tem efeito positivo sobre a mortalidade por todas as causas ou sobre a necessidade de ventilação mecânica. Os ensaios mostram baixa força de evidência para nenhum efeito positivo sobre a intubação ou morte e alta hospitalar, enquanto as evidências de estudos de coorte sobre esses desfechos permanecem insuficientes. Os dados são insuficientemente sólidos para apoiar um benefício do tratamento com hidroxiclороquina para outros desfechos.[616] [617] Uma metanálise de ensaios clínicos randomizados e controlados constatou que a hidroxiclороquina também não mostrou benefícios no tratamento de doenças leves a moderadas.[618] A OMS e os National Institutes of Health descontinuaram prematuramente seus ensaios clínicos da hidroxiclороquina, alegando falta de eficácia; no entanto, os resultados ainda não foram publicados. Resultados preliminares do estudo RECOVERY do Reino Unido revelaram que a hidroxiclороquina não reduz o risco de morte nem melhora outros desfechos nos pacientes hospitalizados, e os pesquisadores interromperam a inclusão de participantes no braço da hidroxiclороquina.[619] O painel de diretrizes do National Institutes of Health recomenda contra o uso de hidroxiclороquina ou cloroquina para o tratamento de COVID-19 nos pacientes hospitalizados. O painel

não recomenda o uso de ambos os medicamentos nos pacientes não hospitalizados, exceto no contexto de um ensaio clínico.[3] A Infectious Diseases Society of America recomenda fortemente contra o uso de hidroxicloroquina ou cloroquina (com ou sem azitromicina) para o tratamento de COVID-19 nos pacientes hospitalizados com base em evidências de qualidade moderada.[550] A FDA revogou sua autorização de uso emergencial para a hidroxicloroquina e a cloroquina, pois acredita que os benefícios potenciais não superam mais os riscos conhecidos e potenciais.[544] Se usadas, a hidroxicloroquina e a cloroquina devem ser usadas com cautela nos pacientes com doença cardiovascular preexistente devido ao risco de arritmias, e um ecocardiograma de base é recomendado antes do tratamento, particularmente nos pacientes criticamente enfermos.[620] [621] Recomenda-se cautela no uso desses medicamentos com outros medicamentos que prolongam o intervalo QT (por exemplo, azitromicina) devido a um aumento do risco de prolongamento do intervalo QT e/ou taquicardia ventricular (incluindo torsades de pointes).[622] [623] [624]

## Lopinavir/ritonavir

Um antirretroviral oral inibidor da protease atualmente aprovado para o tratamento da infecção por HIV. O lopinavir/ritonavir tem sido utilizado em ensaios clínicos para o tratamento de COVID-19. Os resultados de uma pequena série de casos constataram que as evidências de benefícios clínicos com lopinavir/ritonavir foram equivocadas.[625] Um ensaio clínico randomizado e controlado de 200 pacientes com doença grave constatou que o tratamento com lopinavir/ritonavir associado ao padrão de cuidados (isto é, oxigênio, ventilação não invasiva e invasiva, antibióticos, vasopressores, terapia renal substitutiva e oxigenação por membrana extracorpórea, conforme necessários) não foi associado a uma diminuição do tempo até a melhora clínica em comparação com o padrão de cuidados isolado, e a mortalidade a 28 dias foi semelhante em ambos os grupos.[626] Resultados preliminares do estudo RECOVERY do Reino Unido revelaram que não há efeito benéfico do lopinavir/ritonavir em pacientes hospitalizados com COVID-19. Não houve diferença significativa na mortalidade a 28 dias, no risco de progressão para ventilação mecânica ou no tempo de permanência hospitalar entre os dois braços de tratamento (lopinavir/ritonavir versus padrão de cuidados isolado), e os resultados foram consistentes em diferentes subgrupos de pacientes.[627] Dados provisórios do estudo Solidarity da OMS revelaram que o lopinavir/ritonavir tem pouca ou nenhuma redução na mortalidade de pacientes com COVID-19 hospitalizados quando comparado com o padrão de cuidados.[628] O lopinavir/ritonavir causa prolongamento do intervalo QT e pode aumentar o risco de bradicardia, especialmente nos pacientes mais idosos e criticamente enfermos.[629] O painel de diretrizes do National Institutes of Health não recomenda o uso de lopinavir/ritonavir para o tratamento da COVID-19, exceto no contexto de um ensaio clínico.[3] [Centre for Evidence-Based Medicine: lopinavir/ritonavir – a rapid review of effectiveness in COVID-19]

## Imunoglobulina intravenosa

A imunoglobulina intravenosa (IGIV) está sendo testada em alguns pacientes com COVID-19.[5] [630] Um estudo retrospectivo de 58 pacientes com COVID-19 grave constatou que a IGIV, quando usada como tratamento adjuvante em até 48 horas após a hospitalização, pode reduzir o uso de ventilação mecânica, reduzir a permanência no hospital/unidade de terapia intensiva e reduzir a mortalidade em 28 dias; no entanto, este estudo teve várias limitações.[631] Atualmente, não há evidências suficientes para recomendar a IGIV para o tratamento da COVID-19.[632] O painel de diretrizes do National Institutes of Health não recomenda o uso de IGIV não específica para SARS-CoV-2 para o tratamento da COVID-19, exceto no contexto de um ensaio clínico.[3]

## Tratamentos com anticorpos monoclonais

Os anticorpos monoclonais contra SARS-CoV-2 têm potencial para serem utilizados para a profilaxia e o tratamento da COVID-19.[633] Anticorpos neutralizantes monoclonais recombinantes e totalmente humanos, como o JS016 e o LY-COV555, estão em desenvolvimento. Esses anticorpos se ligam ao domínio de ligação ao receptor da proteína Spike da superfície do SARS-CoV-2, que bloqueia a ligação do vírus ao receptor da enzima conversora de angiotensina-2 (ECA2) da superfície da célula hospedeira. Estudos de fase 1 foram iniciados para ambos os tratamentos com anticorpos.[634] [635] Novas terapias com vários anticorpos em coquetel (por exemplo, REGN-COV2) também estão em ensaios clínicos para a profilaxia ou o tratamento.[636] O estudo RECOVERY do Reino Unido está investigando se a adição de REGN-COV2 ao padrão de cuidados habitual (versus padrão de cuidados isolado) tem algum impacto na mortalidade por todas as causas em 28 dias.[637]

## Inibidores da interleucina-6 (IL-6)

Os inibidores de IL-6 (por exemplo, tocilizumabe, siltuximabe) estão sendo testados em pacientes com COVID-19 para o tratamento da síndrome de liberação de citocinas induzida pelo vírus. Esses medicamentos já são aprovados em alguns países para outras indicações. Uma metanálise de 23 estudos observacionais concluiu que o tocilizumabe associado ao padrão de cuidados pode reduzir a mortalidade e a necessidade de ventilação mecânica em pacientes com doença grave.[638] No entanto, o ensaio clínico randomizado e controlado COVACTA não alcançou seu desfecho primário de status clínico e constatou que o tocilizumabe não melhorou a mortalidade. Os resultados completos ainda não foram publicados.[639] O painel de diretrizes do National Institutes of Health não recomenda o uso dos inibidores de IL-6 para o tratamento da COVID-19, exceto no contexto de um ensaio clínico.[3]

## Anakinra

O anakinra, um inibidor da interleucina-1, está sendo testado em pacientes com COVID-19 para o tratamento da síndrome de liberação de citocinas induzida pelo vírus. Ele já é aprovado em alguns países para outras indicações. A adição de anakinra intravenoso em altas doses à ventilação não invasiva e ao padrão de cuidados (que incluiu hidroxicloroquina e lopinavir/ritonavir) em pacientes com COVID-19 com síndrome do desconforto respiratório agudo moderado a grave e hiperinflamação foi associada a uma maior taxa de sobrevivência a 21 dias em um pequeno estudo retrospectivo.[640] Um pequeno estudo de coorte prospectivo constatou que o anakinra reduziu significativamente a necessidade de ventilação mecânica invasiva e mortalidade em pacientes com doença grave.[641] Uma pequena série de casos retrospectivos revelou que o anakinra pode ser benéfico em pacientes com síndrome de liberação de citocinas quando iniciado precocemente após o início da insuficiência respiratória hipóxica aguda.[642] O painel de diretrizes do National Institutes of Health afirma que atualmente não há evidências suficientes para recomendar a favor ou contra o uso de anakinra no tratamento da COVID-19.[3] O National Institute for Health and Care Excellence no Reino Unido declara que não há evidências disponíveis para determinar se o anakinra é eficaz, seguro ou custo-efetivo para o tratamento de adultos e crianças com linfocitose hemofagocítica secundária desencadeada por SARS-CoV-2 ou um coronavírus semelhante.[643]

## Anticorpos monoclonais contra o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF)

O mavrilimumabe foi associado a melhores desfechos clínicos em comparação com o padrão de cuidados em pacientes não mecanicamente ventilados com doença grave e hiperinflamação sistêmica em um estudo de coorte prospectivo em um único centro.[644] O lenzilumabe foi associado a uma redução no risco relativo de progressão para ventilação mecânica invasiva e/ou morte em pacientes com COVID-19 de alto risco com pneumonia grave em comparação com uma coorte de controle correspondente de pacientes que receberam padrão de cuidados isolado em um pequeno estudo de 39 pacientes.[645] [646]

## Inibidores de Janus quinases

Inibidores de Janus quinases (por exemplo fedratinibe, ruxolitinibe, baricitinibe) estão atualmente em ensaios clínicos para o tratamento da síndrome de liberação de citocinas associada à COVID-19.[647] [648] [649] O painel de diretrizes do National Institutes of Health não recomenda o uso de inibidores de Janus quinases para o tratamento da COVID-19, exceto no contexto de um ensaio clínico.[3]

## Terapia com células-tronco

A terapia com célula-tronco está sendo investigada para o tratamento de pacientes com COVID-19 em ensaios clínicos. Acredita-se que as células-tronco mesenquimais possam reduzir as alterações patológicas da doença que ocorrem nos pulmões e inibir a resposta imune inflamatória mediada por células.[650] O painel de diretrizes do National Institutes of Health não recomenda o uso de células-tronco mesenquimais para o tratamento da COVID-19, exceto no contexto de um ensaio clínico.[3] As células-tronco mesenquimais derivadas de tecido adiposo foram aprovadas pela FDA para o tratamento da COVID-19 grave.

## Fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF)

O G-CSF recombinante associado ao cuidado habitual não acelerou a melhora clínica em comparação com os cuidados habituais isolado, de acordo com os achados preliminares de um ensaio clínico randomizado em pacientes com linfopenia e sem comorbidades. Estudos maiores são necessários para determinar se o G-CSF, que aumenta a contagem de leucócitos e linfócitos do sangue periférico, é benéfico em pacientes com COVID-19.[651]

## Vacina do bacilo de Calmette e Guérin (BCG)

A vacina BCG está sendo testada em alguns países para a prevenção da COVID-19, inclusive em profissionais da saúde. Existe alguma evidência de que a vacinação com BCG previne outras infecções do trato respiratório em crianças e idosos mediada pela indução da memória imune inata.[652] No entanto, não há evidências para embasar seu uso na COVID-19, e a OMS não a recomenda para a prevenção da COVID-19.[653]

## Bemcentinibe

Uma pequena molécula experimental que inibe a quinase AXL. O bemcentinibe já demonstrou ação no tratamento do câncer, mas há também relatos de atividade antiviral em modelos pré-clínicos, incluindo atividade contra o SARS-CoV-2. Este foi o primeiro candidato a ser selecionado como parte do estudo Accelerating COVID-19 Research and Development (ACCORD) do Reino Unido.[654] O estudo interrompeu o recrutamento de novos pacientes para o ensaio devido à redução de novos casos de COVID-19 no Reino Unido. Os pacientes já recrutados continuarão em tratamento de acordo com o protocolo do estudo.

## Antagonistas do receptor de angiotensina II

Os antagonistas do receptor de angiotensina II, como a losartana, estão sendo investigados como potencial tratamento, pois acredita-se que o receptor da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2) seja o principal local de ligação do vírus.[655] [656] [657] No entanto, alguns especialistas acreditam que esses medicamentos podem agravar a COVID-19 devido à superexpressão de ECA2 nas pessoas que os tomam.

## Outros antivirais

Vários outros medicamentos antivirais (monoterapia e terapia combinada) estão sendo testados em pacientes com COVID-19 (por exemplo, oseltamivir, darunavir, ganciclovir, favipiravir, baloxavir marboxil, umifenovir, ribavirina, interferona, leronlimabe).[658] [659] [660] [661] [662] [663] [664] [665] [666] [667] Não há evidências para apoiar o uso de umifenovir.[668] A terapia tripla com betainterferona 1b, lopinavir/ritonavir e ribavirina foi testada em pacientes hospitalizados com COVID-19 em um pequeno ensaio clínico randomizado de fase 2. Os pacientes que receberam a terapia tripla tiveram um tempo mediano significativamente menor para um resultado negativo de swab nasofaríngeo em comparação com o grupo controle (lopinavir/ritonavir somente). Os pacientes apresentavam doença leve a moderada no momento da inclusão.[669] O painel de diretrizes do National Institutes of Health não recomenda o uso de interferonas para o tratamento de pacientes graves ou criticamente enfermos, exceto no contexto de um ensaio clínico.[3]

## A - antibióticos

O estudo PRINCIPLE no Reino Unido está atualmente avaliando três estratégias de tratamento em pessoas idosas (pessoas com mais de 65 anos ou pessoas com mais de 50 anos com uma condição de saúde subjacente): cuidados habituais isolados; cuidados habituais associados a azitromicina; e os cuidados habituais associados a doxiciclina.[670]

## Ivermectina

A ivermectina, um agente antiparasitário de amplo espectro, demonstrou ser eficaz contra o SARS-CoV-2 in vitro.[671] Não está claro se as doses necessárias para atingir a atividade antiviral contra o SARS-CoV-2 são alcançáveis em humanos.[672] Numerosos estudos clínicos registrados da ivermectina, isoladamente ou em combinação com outros medicamentos (por exemplo, doxiciclina, hidroxicloroquina), estão em

andamento em muitos países para o tratamento ou a prevenção da COVID-19. Pesquisas adicionais em ensaios clínicos randomizados e controlados são necessárias. O painel de diretrizes do National Institutes of Health não recomenda o uso de ivermectina para o tratamento da COVID-19, exceto no contexto de um ensaio clínico.[3]

## Vitamina C

A suplementação de vitamina C mostrou-se promissora no tratamento de infecções virais.[673] A vitamina C intravenosa em altas doses está sendo testada em alguns centros para o tratamento da COVID-19 grave.[674] Não há evidências para apoiar ou refutar o uso da vitamina C no tratamento de pacientes com COVID-19; no entanto, um número substancial de estudos está em andamento.[675] O painel de diretrizes do National Institutes of Health afirma que não há dados suficientes para recomendar a favor ou contra a vitamina C.[3]

## Vitamina D

A suplementação de vitamina D tem sido associada a um risco reduzido de infecções respiratórias, como a gripe (influenza), em alguns estudos.[676] [677] [678] A vitamina D está sendo testada em pacientes com COVID-19.[679] [680] No entanto, não há evidências para recomendar a vitamina D para a profilaxia ou o tratamento da COVID-19 no momento.[681] Um ensaio clínico randomizado e controlado piloto revelou que o calcifediol em altas doses, um análogo da vitamina D3, reduziu significativamente a necessidade de tratamento em unidade de terapia intensiva em pacientes hospitalizados e pode melhorar os desfechos clínicos.[682] O National Institute for Health and Care Excellence do Reino Unido afirma que, embora não haja evidências para dar suporte ao uso de vitamina D especificamente para prevenir ou tratar a COVID-19, ele recomenda que todas as pessoas tomem um suplemento de vitamina D diariamente, de acordo com as recomendações do governo do Reino Unido para manter a saúde óssea e muscular durante a pandemia, especialmente se não estiverem recebendo exposição solar suficiente devido às práticas de proteção ou autoisolamento.[683] O painel de diretrizes do National Institutes of Health afirma que não há dados suficientes para recomendar a favor ou contra a vitamina D.[3]

## Probióticos

Há novas evidências de que a disbiose intestinal pode ter um papel na patogênese da COVID-19.[323] [324] [325] Os probióticos podem representar uma abordagem complementar para a prevenção ou tratamento de lesões ou inflamação da mucosa através da modulação da microbiota intestinal; no entanto, pesquisas adicionais são necessárias.[684]

## Medicina tradicional chinesa

A medicina tradicional chinesa está sendo usada em pacientes com COVID-19 na China, de acordo com as diretrizes locais e como parte de ensaios clínicos.[685]

## Oxigenoterapia hiperbárica

Evidências preliminares sugerem que o tratamento com oxigenoterapia hiperbárica foi utilizado com sucesso no tratamento de pacientes em deterioração gravemente hipoxêmicos com COVID-19 grave.[686] [687] Atualmente, os ensaios clínicos estão em recrutamento.[688] [689]

## Óxido nítrico

Estudos indicam que o óxido nítrico pode ajudar a reduzir a infecção do trato respiratório por inativação de vírus e inibição de sua replicação nas células epiteliais.[690] A FDA dos EUA aprovou um pedido de medicamento experimental para o óxido nítrico por via inalatória a ser estudado em um estudo de fase 3 com até 500 pacientes com COVID-19. Outros estudos estão atualmente em fase de recrutamento.

## Aviptadil

Uma forma sintética do peptídeo intestinal vasoativo (também conhecido como RLF-100) recebeu um protocolo de acesso expandido (que torna o tratamento disponível para pacientes que tiverem esgotado as terapias aprovadas e que não forem elegíveis para o ensaio clínico atual de aviptadil) para o tratamento da insuficiência respiratória em pacientes com COVID-19. Atualmente, formulações intravenosas e inalatórias estão em ensaios clínicos de fases 2 e 3 nos EUA.[691] [692]

## Icatibanto

Um antagonista seletivo do receptor de bradicinina B2. Um pequeno estudo exploratório de caso-controle com 9 pessoas encontrou uma associação entre a administração de icatibanto e a melhora da oxigenação, sugerindo que a administração nos estágios iniciais da doença quando os pacientes estiverem hipóxicos pode ser benéfica. As estratégias de tratamento que têm como alvo o sistema calicreína-quinina requerem investigações adicionais em ensaios clínicos randomizados para os pacientes com COVID-19.[693]

## Tradipitant

Um antagonista de neurocinina 1 que está sendo testado para o tratamento da inflamação neurogênica do pulmão secundária à infecção por SARS-CoV-2. A análise interina do estudo ODYSSEY revelou que os pacientes hospitalizados melhoraram mais precocemente quando tratados com tradipitant em comparação com o placebo. O ensaio está em andamento.[694] [695]

# Recomendações

## Monitoramento

Monitore regularmente o seguinte nos pacientes hospitalizados para facilitar o reconhecimento precoce da deterioração e monitorar as complicações:[2] [825]

- Sinais vitais (temperatura, frequência respiratória, frequência cardíaca, pressão arterial, saturação de oxigênio)
- Parâmetros hematológicos e bioquímicos
- Parâmetros de coagulação (dímero D, fibrinogênio, contagem plaquetária, tempo de protrombina)
- eletrocardiograma (ECG)
- Exame de imagem torácica
- Sinais e sintomas de tromboembolismo venoso ou arterial.

Escores clínicos de alerta precoce

- Utilize escores clínicos de alerta precoce que facilitem o reconhecimento precoce e o escalonamento do tratamento de pacientes que apresentem deterioração (por exemplo, National Early Warning Score 2 [NEWS2], Paediatric Early Warning Signs [PEWS]), se possível.[2]
- Não há dados sobre o valor do uso desses escores nos pacientes com COVID-19 no cenário da atenção primária.[862]

Gestantes

- Monitore os sinais vitais de três a quatro vezes ao dia, bem como a frequência cardíaca fetal em gestantes com infecção confirmada que estejam sintomáticas e internadas. Realize ultrassonografias para acompanhar o crescimento fetal e avaliações com Doppler para monitorar uma possível restrição do crescimento intrauterino em gestantes com infecção confirmada que estejam assintomáticas.[588] Realize uma ultrassonografia do crescimento fetal 14 dias após a remissão dos sintomas.[590]

Acompanhamento pós-alta

- Os pacientes que recebem alta hospitalar podem ter necessidades de saúde imediatas e de longo prazo, incluindo problemas físicos (por exemplo, reabilitação pulmonar e cardíaca, lesões por traqueostomia, úlceras de pressão, disfagia, tosse crônica, fadiga, neuropatia, fraqueza muscular, risco de longa duração de distúrbios respiratórios crônicos), psicológicos e neuropsicológicos (por exemplo, delírium, comprometimento cognitivo, transtorno do estresse pós-traumático, ansiedade, depressão) e sociais (por exemplo, comprometimento das atividades da vida diária).[863]
- Foram publicadas diretrizes para o acompanhamento respiratório de pacientes com pneumonia devida à COVID-19. Os algoritmos de acompanhamento dependem da gravidade da pneumonia e podem incluir consulta clínica e revisão (presencial ou telefone) por um médico ou enfermeira, imagens do tórax, testes de função pulmonar, ecocardiograma, amostra de escarro, teste de marcha e avaliação de saturação de oxigênio.[864]

## Instruções ao paciente

Medidas gerais de prevenção

- Lavar as mãos frequentemente com água e sabão por pelo menos 20 segundos ou usar um antisséptico para as mãos à base de álcool (que contenha pelo menos 60% de álcool), especialmente depois de estar em um local público, assoar o nariz ou tossir/espirrar. Evitar tocar nos olhos, nariz e boca com as mãos não lavadas.



- Evite o contato próximo com as pessoas (isto é, mantenha uma distância de pelo menos 1 metro [3 pés]), incluindo apertar as mãos, principalmente dos que estejam doentes, tenham febre ou estejam tossindo ou espirrando. É importante observar que as distâncias recomendadas diferem entre os países (por exemplo, 2 metros [6 pés] são recomendados nos EUA e no Reino Unido) e você deve consultar as orientações locais.
- Praticar a higiene respiratória (ou seja, cobrir a boca e o nariz ao tossir ou espirrar, descartar lenços imediatamente em uma lixeira com tampa e lavar as mãos).
- Fique em casa se estiver doente, mesmo com sintomas leves, até se recuperar (exceto para obter assistência médica)
- Limpar e desinfetar diariamente as superfícies tocadas com frequência (por exemplo, interruptores de luz, maçanetas, bancadas, puxadores, telefones).[330] [331]
- [\[BMJ Learning: Covid-19 – handwashing technique and PPE videos\]](#)
- [\[WHO: coronavirus disease \(COVID-19\) advice for the public\]](#)

#### Máscaras faciais

- A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que as pessoas com sintomas de COVID-19 usem uma máscara médica, se autoisolem e procurem orientação médica o mais rapidamente possível. A OMS agora também incentiva o público em geral a usar máscaras médicas ou de pano em situações e ambientes específicos (por exemplo, áreas com transmissão generalizada conhecida ou suspeita e capacidade limitada ou inexistente de implementar outras medidas de contenção, como distanciamento social, rastreamento de contatos e testes; ambientes onde o distanciamento social não pode ser alcançado, particularmente em populações vulneráveis).[108]
- Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças recomendam que máscaras de pano caseiras podem ser usadas em locais públicos onde as medidas de distanciamento social sejam difíceis de manter (por exemplo, farmácias, supermercados), especialmente em áreas onde haja transmissão comunitária significativa.[337]
- [\[WHO: coronavirus disease \(COVID-19\) advice for the public – when and how to use masks\]](#)
- [\[Public Health England: how to make a cloth face covering\]](#)
- [\[CDC: use of masks to help slow the spread of COVID-19 \(includes instructions on how to make masks\)\]](#)

#### Orientações de viagem

- Muitos países implementaram proibições internacionais a viagens/fecharam suas fronteiras, emitiram conselhos para viagens domésticas e estão solicitando que os cidadãos em viagem ao exterior voltem para casa imediatamente, se for possível. Alguns países estão restringindo a entrada de estrangeiros que tiverem estado em áreas afetadas nos 14 dias anteriores ou estão impondo uma quarentena de 14 dias, durante a qual a saúde da pessoa é rigorosamente monitorada (por exemplo, medição da temperatura duas vezes ao dia).
- Consulte as diretrizes locais para obter recomendações específicas sobre restrições de viagens em seu país:
  - [\[WHO: coronavirus disease \(COVID-19\) travel advice\]](#)
  - [\[CDC: coronavirus disease 2019 \(COVID-19\) – travel\]](#)
  - [\[NaTHNac: travel health pro\]](#)
  - [\[Public Health England: travel advice – coronavirus \(COVID-19\)\]](#)
  - [\[Smartraveller Australia: COVID-19\]](#)
  - [\[Government of Canada: coronavirus disease \(COVID-19\) – travel restrictions, exemptions, and advice\]](#)
  - [\[Ministry of Manpower Singapore: advisories on COVID-19\]](#)

#### Animais de estimação

- No momento, não há evidências de que os animais de companhia (incluindo animais de estimação e outros animais) desempenhem um papel significativo na disseminação da COVID-19, e o risco de os animais disseminarem a COVID-19 para as pessoas é considerado muito baixo. Não há evidências de que o vírus possa se disseminar para as pessoas a partir da pele ou dos pelos de animais de companhia.[865]
- Foi relatado um número muito pequeno de animais de estimação infectados com o vírus após contato próximo com pessoas com COVID-19 confirmada; no entanto, milhares de animais de estimação foram testados nos EUA sem nenhum resultado positivo. Há novas evidências de que gatos e furões são altamente suscetíveis ao vírus da síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 (SARS-CoV-2), enquanto cães e outros animais não têm ou têm baixa suscetibilidade. Um tigre apresentou resultado positivo em um zoológico e dois gatos domésticos apresentaram resultado positivo em Nova York (ambos eram de pessoas com infecção suspeitada ou confirmada e ambos se recuperaram totalmente).[866] [867] [868] [869] Também houve relatos de transmissão entre gatos.[870]
- Aconselhe os pacientes a limitar seu contato com animais de estimação e outros animais, especialmente enquanto estiverem sintomáticos. Aconselhe as pessoas a não deixarem animais de estimação interagirem com pessoas ou animais fora da casa e, se um membro da família se sentir mal, isole-o de todos os outros, incluindo os animais de estimação.[871]
- [CDC: coronavirus disease 2019 (COVID-19) – pets and other animals]

#### Atletas e pessoas altamente ativas

- Oriente os pacientes assintomáticos com exame positivo a não praticarem atividades físicas por 2 semanas após o resultado do teste, com retomada lenta sob orientação de uma equipe de saúde. Oriente os pacientes levemente sintomáticos com exame positivo a não praticarem atividades físicas até 2 semanas após o desaparecimento dos sintomas e a retomarem as atividades somente após uma avaliação cardíaca completa. Se o resultado da avaliação for normal, a retomada das atividades sob orientação de uma equipe saúde pode ser considerada, com monitoramento estrito em relação a uma possível piora clínica.[872]

#### Recursos

- [WHO: coronavirus disease (COVID-19) pandemic]
- [CDC: coronavirus (COVID-19)]
- [NHS UK: coronavirus (COVID-19)]
- [NHS UK: COVID-19 patient rehabilitation booklet]
- [NHS UK: your COVID recovery]

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>tromboembolismo venoso</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
<p>Vários estudos revelaram uma alta incidência de complicações trombolíticas em pacientes com COVID-19, mesmo quando foi administrada tromboprolifaxia.[751] As prevalências combinadas de tromboembolismo venoso, embolia pulmonar (com ou sem trombose venosa profunda) e trombose venosa profunda isolada entre todos os pacientes hospitalizados foram de 26%, 12% e 14%, respectivamente. Essas taxas foram maiores nos pacientes internados em unidades de terapia intensiva em comparação com as enfermarias gerais.[752]</p> <p>A coagulopatia na COVID-19 tem caráter protrombótico, o que pode explicar os relatos de complicações tromboembólicas.[753] Os pacientes podem estar predispostos ao tromboembolismo venoso devido aos efeitos diretos da COVID-19 ou aos efeitos indiretos da infecção (por exemplo, resposta inflamatória grave, doença crítica, fatores de risco tradicionais).[546] Os eventos tromboticos podem ser devidos à tempestade de citocinas, lesão hipóxica, disfunção endotelial, hipercoagulabilidade e/ou aumento da atividade plaquetária.[754]</p> <p>Os fatores de risco com mais evidências para prever o tromboembolismo venoso são a idade avançada e os níveis elevados de dímero D.[751] Pacientes com níveis muito altos de dímero D têm maior risco de trombose e podem se beneficiar do monitoramento ativo.[482] [483]</p> <p>Se houver suspeita de tromboembolismo venoso, realize uma angiotomografia computadorizada ou uma ultrassonografia do sistema venoso nos membros inferiores.[755]</p> <p>Trate os pacientes com evento tromboembólico (ou com forte suspeita de doença tromboembólica, caso não seja possível realizar um exame de imagem) com doses terapêuticas de terapia anticoagulante, seguindo o padrão de cuidados para os pacientes sem COVID-19. Atualmente, não há dados suficientes para se fazerem recomendações a favor ou contra o uso de doses terapêuticas de agentes antitrombóticos ou trombolíticos para COVID-19. Os pacientes que precisem de oxigenação por membrana extracorpórea ou terapia renal substitutiva contínua, ou que apresentem trombose decorrente de cateteres ou filtros extracorpóreos, devem ser tratados com terapia antitrombótica, seguindo-se os protocolos institucionais padrão para pacientes sem COVID-19.[3]</p> <p>A anticoagulação parenteral inicial com heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada é preferencial nos pacientes hospitalizados agudamente enfermos; no entanto, os anticoagulantes orais diretos podem ser usados, desde que não haja potencial para interações medicamentosas (é necessária uma terapia introdutória com anticoagulante parenteral para a dabigatrana e a edoxabana). A varfarina pode ser usada após uma sobreposição com a anticoagulação parenteral inicial. A anticoagulação parenteral com uma heparina de baixo peso molecular ou fondaparinux é preferencial à heparina não fracionada nos pacientes criticamente enfermos. Os anticoagulantes orais diretos são a opção preferencial em pacientes ambulatoriais, desde que não haja potencial para interações medicamentosas, sendo a varfarina considerada uma alternativa adequada. A terapia de anticoagulação é recomendada por um período mínimo de 3 meses. A terapia trombolítica é recomendada em pacientes selecionados com embolia pulmonar.[544]</p> <p>Foi relatada uma alta incidência (14.7%) de trombose venosa profunda assintomática em uma coorte de pacientes com pneumonia por COVID-19.[756] Um estudo das autópsias de 12 pacientes revelou trombose venosa profunda em 58% dos pacientes nos quais não houve suspeita de tromboembolismo venoso antes da morte.[757] Esses estudos ressaltam a importância de uma forte suspeita de tromboembolismo venoso em pacientes que apresentem sinais de coagulopatia, incluindo nível elevado de dímero D.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Embora esses pacientes apresentem maior risco de eventos trombóticos, eles também podem estar sob um risco elevado de sangramentos. Em um pequeno estudo retrospectivo, 11% dos pacientes com alto risco de tromboembolismo venoso também apresentaram alto risco de sangramento.[758]</p> <p>Anticorpos antifosfolípidos e anticoagulante lúpico foram detectados em um pequeno número de pacientes criticamente enfermos. A presença desses anticorpos raramente pode causar eventos trombóticos em alguns pacientes (especialmente aqueles com predisposição genética) que são difíceis de diferenciar de outras causas de trombose multifocal. Em outros pacientes, os anticorpos antifosfolípidos podem ser transitórios e desaparecer dentro de algumas semanas. O significado desse achado é desconhecido, embora se pense que esses anticorpos possam não estar envolvidos na patogênese do tromboembolismo venoso nos pacientes com COVID-19 grave. A anticoagulação deve ser considerada nesses pacientes.[759] [760] [761] [762] [763]</p> <p>Foi sugerido o uso de um novo termo (por exemplo, trombose pulmonar associada à COVID-19, coagulopatia intravascular pulmonar difusa ou síndrome tromboinflamatória microvascular obstrutiva de vasos pulmonares por COVID-19 [MicroCLOTS]) em vez de embolia pulmonar, pois existe a hipótese de que a fisiopatologia seja diferente; os trombos locais são formados nos vasos pulmonares, devido a um processo inflamatório local, diferentemente dos êmbolos clássicos provenientes de outras partes do corpo.[764] [765] [766] No entanto, isso não se tornou uma prática aceita.</p> <p>Casos de trombose arterial, trombose venosa cerebral e isquemia aguda de membro secundária a trombose foram relatados.[767] [768] [769] [770] [771]</p>		
<b>complicações cardiovasculares</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
<p>A COVID-19 está associada a uma alta carga inflamatória que pode resultar em complicações cardiovasculares com uma variedade de quadros clínicos. A inflamação no miocárdio pode resultar em miocardite, insuficiência cardíaca, arritmias, síndrome coronariana aguda, deterioração rápida e morte súbita.[772] [773] [774] Essas complicações podem ocorrer à apresentação ou se desenvolverem à medida que a gravidade da doença aumenta.[775] Não se sabe até que ponto a insuficiência cardíaca sistólica aguda é mediada por miocardite, tempestade de citocinas, complicações trombóticas de pequenos vasos, disfunção microvascular ou uma variante da cardiomiopatia induzida por estresse.[776]</p> <p>A lesão cardíaca foi relatada em 24.4% dos pacientes hospitalizados, e a mortalidade por todas as causas nesses pacientes foi de 72.6% em comparação com aqueles sem lesão cardíaca. Os fatores associados ao desenvolvimento de lesão cardíaca incluem a idade avançada, a doença pulmonar obstrutiva crônica e a hipertensão.[777]</p> <p>Complicações cardiovasculares foram relatadas em 14.1% dos pacientes durante a hospitalização, com uma taxa de letalidade global de 9.6%. Os pacientes com comorbidades cardiovasculares preexistentes ou fatores de risco apresentam maior risco de complicações cardiovasculares e mortalidade. As complicações incluem arritmias ou palpitações (18.4%), lesão miocárdica (10.3%), angina (10.2%), infarto agudo do miocárdio (3.5%) e insuficiência cardíaca aguda (2%).[778] Também foram relatados casos de miocardite fulminante, tamponamento cardíaco, cor pulmonale, síndrome do takotsubo e pericardite.[779] [780] [781] [782] [783]</p> <p>A elevação dos biomarcadores cardíacos e o surgimento de arritmia estão associados ao desenvolvimento de COVID-19 grave e à necessidade de internação em terapia intensiva.[784]</p> <p>A prevalência de doença cardíaca é alta entre os pacientes gravemente ou criticamente enfermos, e esses pacientes geralmente necessitam de tratamento intensivo e apresentam um prognóstico desfavorável e uma taxa mais alta de mortalidade intra-hospitalar. Esses pacientes têm maior probabilidade de necessitar de ventilação não invasiva ou invasiva, e apresentam maior risco de eventos tromboembólicos e choque séptico em comparação com pacientes sem história de doença cardíaca.[775] [785] [786] [787] [788]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Realize um eletrocardiograma e solicite os níveis de troponina I (hs-cTnI) ou T de alta sensibilidade (hs-cTnT) e do fragmento N-terminal do peptídeo natriurético tipo B (NT-proPNB) nos pacientes com sintomas ou sinais que sugiram lesão miocárdica aguda para fazer um diagnóstico. Os resultados devem ser considerados dentro do contexto clínico.[789]</p> <p>Monitore a pressão arterial, a frequência cardíaca e o equilíbrio hídrico, e realize o monitoramento contínuo do ECG em todos os pacientes com lesão miocárdica aguda suspeitada ou confirmada.[789]</p> <p>Existem dados limitados para recomendar qualquer tratamento medicamentoso específico para esses pacientes. O manejo deve envolver uma equipe multidisciplinar, incluindo especialistas em terapia intensiva, cardiologistas e especialistas em doenças infecciosas.[776] É importante considerar que medicamentos como hidroxiquina e azitromicina podem prolongar o intervalo QT e causar arritmias.[789] Estão disponíveis diretrizes para o tratamento da miocardite relacionada à COVID-19.[790]</p> <p>A infecção pode ter implicações de longo prazo para a saúde cardiovascular geral; no entanto, mais pesquisas são necessárias.[791] Um estudo com 100 pacientes que haviam se recuperado recentemente da COVID-19 constatou que a ressonância magnética cardiovascular revelou uma inflamação miocárdica continuada em 60% dos pacientes, independente de afecções preexistentes, da gravidade, da evolução da doença aguda de maneira geral e do tempo desde o diagnóstico original.[792]</p>		
<b>lesão renal aguda</b>	<b>variável</b>	<b>alta</b>
<p>A incidência combinada de lesão renal aguda é de 28.6% entre os pacientes hospitalizados nos Estados Unidos e Europa e 5.5% entre os pacientes na China. As incidências combinadas de terapia de substituição renal são de 7.7% nos Estados Unidos e Europa e 2.2% na China. Entre os pacientes internados em unidade de terapia intensiva, a incidência de terapia renal substitutiva é de 20.6%. Os fatores de risco associados à lesão renal aguda incluem idade avançada, sexo masculino, doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão e doença renal crônica. A lesão renal aguda está associada a um aumento do risco de mortalidade, com uma razão de risco combinada de 4.6.[793] Pode se desenvolver a qualquer momento antes ou durante a internação hospitalar.</p> <p>Em uma pequena coorte do Reino Unido, 29% das crianças hospitalizadas atenderam aos critérios diagnósticos de lesão renal aguda, com a maioria dos casos ocorrendo em crianças internadas em unidades de terapia intensiva e naquelas com síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica.[794]</p> <p>As causas incluem alterações hemodinâmicas, hipovolemia, infecção viral causando diretamente lesão tubular renal, processos vasculares trombóticos, patologia glomerular ou rabdomiólise.[795] A infecção renal direta foi confirmada em um estudo da autópsia de um único paciente.[796]</p> <p>Os pacientes devem atender aos critérios de lesão renal aguda para o diagnóstico. [NHS England: <a href="#">acute kidney injury (AKI) algorithm</a>] Realize uma urinálise para sangue, proteína e glicose para ajudar a identificar a causa subjacente. Um exame de imagem é recomendado se houver suspeita de obstrução do trato urinário.[795]</p> <p>Interrompa qualquer medicamento que possa causar ou agravar a lesão renal aguda, se possível. Procure atingir o status fluídico ideal (euvoemia) em todos os pacientes. Considere um diurético de alça para tratar a sobrecarga hídrica, apenas. Trate a hipercalemia de acordo com os protocolos locais. Consulte os protocolos locais para obter orientação sobre a terapia renal substitutiva.[795]</p> <p>A contribuição de um especialista pode ser necessária em alguns casos (por exemplo, incerteza sobre a causa, resultados anormais da urinálise, necessidades complexas de manejo hídrico, indicações para terapia renal substitutiva) e alguns pacientes podem necessitar de internação para cuidados intensivos.[795] A terapia renal substitutiva contínua (TRSC) é recomendada nos pacientes criticamente enfermos com lesão renal aguda que desenvolvem indicações para a terapia renal substitutiva; recomenda-se a terapia renal substitutiva intermitente prolongada durante a hemodiálise, se a TRSC não estiver disponível ou não for possível.[3]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Monitore o status fluídico diariamente, bem como a ureia, a creatinina e os eletrólitos séricos pelo menos a cada 48 horas (ou mais frequentemente, se clinicamente indicado). Monitore os pacientes quanto ao desenvolvimento, ou progressão para, doença renal crônica por pelo menos 2 a 3 anos após a lesão renal aguda.[795]</p> <p>Foram relatados casos de nefrite e glomerulopatia colapsante.[797] [798]</p>		
<b>lesão hepática aguda</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>A prevalência combinada de manifestações hepáticas na internação é: alanina aminotransferase elevada (26.6%); aspartato aminotransferase elevada (37.2%); albumina reduzida (45.6%); e bilirrubina total elevada (18.2%). A incidência de lesão hepática aguda foi maior em populações chinesas e em grupos com maior prevalência de doença hepática crônica preexistente; a incidência foi semelhante entre pacientes jovens e idosos. Complicações hepáticas, como lesão hepática aguda, têm sido associadas a um aumento dos riscos de doença grave e mortalidade.[799] A prevalência de elevação da aspartato aminotransferase foi significativamente maior nos pacientes com doença grave (45.5%) em comparação com os casos não graves (15%).[800]</p> <p>Os fatores de risco associados à lesão hepática grave incluem idade avançada, doença hepática preexistente e COVID-19 grave.[801]</p> <p>Os medicamentos utilizados no tratamento da COVID-19 (por exemplo, lopinavir/ritonavir) podem ter um efeito prejudicial sobre a lesão hepática.[801]</p> <p>Foram publicadas diretrizes sobre o manejo da disfunção hepática em pacientes com COVID-19.[802]</p>		
<b>complicações neurológicas</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Os pacientes com doença grave geralmente apresentam complicações neurológicas centrais ou periféricas, possivelmente devido à invasão viral do sistema nervoso central (o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 [SARS-CoV-2] já foi detectado no cérebro e no líquido cefalorraquidiano) ou à doença sistêmica.</p> <p>Sintomas neurológicos foram relatados em 36% a 57% dos pacientes em séries de casos, e foram mais comuns nos pacientes com doença grave.[803] [804] No entanto, a maioria dos estudos incluiu sintomas menores, como cefaleia e tontura, que são classificados como sintomas de COVID-19 neste tópico, em vez de complicações. Em um pequeno estudo retrospectivo de pacientes em uma unidade de terapia intensiva, 44% dos pacientes com sintomas neurológicos tiveram achados anormais à ressonância nuclear magnética do cérebro.[805] As complicações neurológicas são raras nas crianças.[806]</p> <p>As complicações incluem doença cerebrovascular aguda, comprometimento da consciência, ataxia, neuralgia, convulsões, lesão musculoesquelética, sinais do trato corticoespinal, meningite, encefalite, encefalopatia, encefalomielite, mielite transversa, hemorragia intracerebral, trombose do seio venoso cerebral, rabdomiólise e outras doenças musculares, miastenia gravis, síndrome de Guillain-Barré (SGB) e outras neuropatias. Os pacientes podem apresentar esses sinais/sintomas ou desenvolvê-los durante a evolução da doença.[807] [808] [809] [810]</p> <p>A idade média dos pacientes com SGB foi de 55 anos com predomínio do sexo masculino. A maioria dos pacientes apresentou sintomas respiratórios e/ou graves de COVID-19, embora também ela tenha sido relatada em pacientes assintomáticos. Foi relatada uma prevalência mais alta da forma motora e sensorial clássica e polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda, embora variantes raras também tenham sido observadas.[811]</p> <p>O AVC é relativamente frequente entre os pacientes hospitalizados (1.8% para qualquer tipo de AVC, 1.6% para AVC isquêmico) em relação a outras infecções respiratórias virais e apresenta um alto risco</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>de mortalidade intra-hospitalar (34%).<sup>[812]</sup> O AVC isquêmico parece ser mais grave e resultar em piores desfechos (incapacidade grave) nos pacientes com COVID-19, com um escore mediano na NIH Stroke Scale maior entre aqueles com COVID-19 em comparação com aqueles sem.<sup>[813]</sup> Diretrizes para o tratamento de AVC isquêmico agudo em pacientes com infecção por COVID-19 foram publicadas.<sup>[814]</sup></p> <p>Os pacientes podem apresentar alterações cerebrais na ressonância nuclear magnética meses após a recuperação, sugerindo que consequências em longo prazo podem ser possíveis.<sup>[815]</sup></p>		
<b>COVID-19 pós-aguda (COVID longa)</b>	<b>variável</b>	<b>média</b>
<p>Embora a maioria dos pacientes se recupere em 2 semanas, aproximadamente 10% dos pacientes ainda apresentam sintomas após 3 semanas, e alguns podem ter sintomas por meses, de acordo com dados do UK COVID Symptom Study, no qual as pessoas inserem seus sintomas vigentes em um aplicativo de smartphone.<sup>[816]</sup> O termo "COVID prolongada" foi usado para descrever os sintomas pós-COVID-19 aguda.<sup>[817]</sup></p> <p>Quase 90% dos pacientes hospitalizados que se recuperaram da COVID-19 relataram persistência de pelo menos um sintoma 2 meses após a alta. Apenas 12.6% dos pacientes não apresentaram sintomas relacionados, 32% apresentaram um ou dois sintomas e 55% apresentaram três ou mais sintomas.<sup>[818]</sup> A doença prolongada pode ocorrer em adultos jovens sem comorbidades subjacentes. Em um estudo de pesquisa em adultos sintomáticos, 35% não tinham voltado ao seu estado normal 2 a 3 semanas após o teste. Entre os adultos com 18 a 34 anos de idade sem afecções clínicas crônicas subjacentes, 20% não tinham voltado ao seu estado habitual de saúde.<sup>[819]</sup></p> <p>Os sintomas variam amplamente, podem recidivar ou remitir, e podem ocorrer apenas em pessoas com doença leve. Os sintomas comuns de longo prazo incluem tosse, febre baixa e fadiga. Também foram relatados dispnéia, dor torácica, mialgia, cefaleias, erupções cutâneas, sintomas gastrointestinais, dificuldades neurocognitivas e problemas de saúde mental. Os exames de sangue devem ser solicitados seletivamente e para indicações clínicas específicas, após anamnese e exame físico cuidadosos. As outras investigações podem incluir radiografia torácica, exames de urina e um eletrocardiograma.<sup>[820]</sup></p> <p>Não há recomendações definitivas baseadas em evidências para o manejo da COVID-19 pós-aguda ainda; portanto, os pacientes devem ser tratados pragmaticamente e sintomaticamente (por exemplo, antipirético para febre, técnicas de respiração para tosse crônica, oximetria de pulso em casa para monitorar a dispnéia, reabilitação pulmonar, retorno gradual aos exercícios). Muitos pacientes se recuperam espontaneamente com suporte holístico, repouso, tratamento sintomático e aumento gradual da atividade. O encaminhamento a um especialista pode ser necessário para os pacientes em que haja preocupação clínica juntamente com sintomas respiratórios, cardíacos ou neurológicos que sejam novos, persistentes ou progressivos.<sup>[820]</sup></p> <p><a href="#">[BMJ webinar: long COVID – how to define it and how to manage it]</a></p>		

**Complicações**

**Período de execução**

**Probabilidade**

thebmj Visual summary

**“Long covid” in primary care**

Assessment and initial management of patients with continuing symptoms

Post-acute covid-19 appears to be a multi-system disease, sometimes occurring after a relatively mild acute illness. Clinical management requires a whole-patient perspective. This graphic summarises the assessment and initial management of patients with delayed recovery from an episode of covid-19 that was managed in the community or in a standard hospital ward.

**An uncertain picture**



The long term course of covid-19 is unknown. This graphic presents an approach based on evidence available at the time of publication. However, caution is advised, as patients may present atypically, and new treatments are likely to emerge

**Managing comorbidities**

Many patients have comorbidities including diabetes, hypertension, kidney disease or ischaemic heart disease. These need to be managed in conjunction with covid-19 treatment. Refer to condition specific guidance, available in the associated article by Greenhalgh and colleagues

**Safety netting and referral**

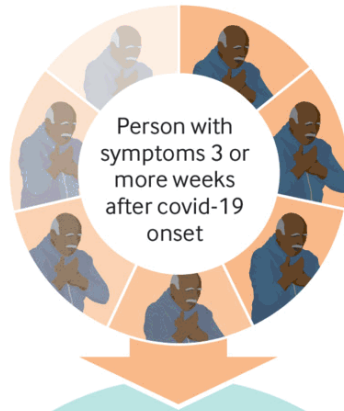
The patient should seek medical advice if concerned, for example:

- Worsening breathlessness
- PaO<sub>2</sub> < 96%
- Unexplained chest pain
- New confusion
- Focal weakness

Specialist referral may be indicated, based on clinical findings, for example:

- Respiratory** if suspected pulmonary embolism, severe pneumonia
- Cardiology** if suspected myocardial infarction, pericarditis, myocarditis or new heart failure
- Neurology** if suspected neurovascular or acute neurological event

**Pulmonary rehabilitation** may be indicated if patient has persistent breathlessness following review



Person with symptoms 3 or more weeks after covid-19 onset

**Clinical assessment**

**Full history**  
From date of first symptom

**Current symptoms**  
Nature and severity

**Examination, for example:**

- Temperature
- Heart rate and rhythm
- Blood pressure
- Respiratory examination
- Functional status
- Pulse oximetry
- Clinical testing *If indicated*

Assess comorbidities

Social and financial circumstances

**Investigations**

Clinical testing is not always needed, but can help to pinpoint causes of continuing symptoms, and to exclude conditions like pulmonary embolism or myocarditis. Examples are provided below:

**Blood tests**

- Full blood count
- Electrolytes
- Liver and renal function
- Troponin
- C reactive protein
- Creatine kinase
- D-dimer
- Brain natriuretic peptides
- Ferritin – to assess inflammatory and prothrombotic states

**Other investigations**

- Chest x ray
- Urine tests
- 12 lead electrocardiogram

**Social, financial, and cultural support**

Prolonged covid-19 may limit the ability to engage in work and family activities. Patients may have experienced family bereavements as well as job losses and consequent financial stress and food poverty. See the associated article by Greenhalgh and colleagues for a list of external resources to help with these problems

**Medical management**

- Symptomatic, such as treating fever with paracetamol
- Optimise control of long term conditions
- Listening and empathy
- Consider antibiotics for secondary infection
- Treat specific complications as indicated

**Self management**

- Daily pulse oximetry
- Attention to general health
- Rest and relaxation
- Self pacing and gradual increase in exercise **if tolerated**
- Set achievable targets

- Diet
- Sleep
- Quitting smoking
- Limiting alcohol
- Limiting caffeine

**Mental health**

In the consultation:

- Continuity of care
- Avoid inappropriate medicalisation
- Longer appointments for patients with complex needs (face to face if needed)

In the community:

- Community linkworker
- Patient peer support groups
- Attached mental health support service
- Cross-sector partnerships with social care, community services, faith groups

thebmj Read the full article online

<https://bit.ly/BMJlong>

© 2020 BMJ Publishing Group Ltd.

Disclaimer: This infographic is not a validated clinical decision aid. This information is provided without any representations, conditions, or warranties that it is accurate or up to date. BMJ and its licensors assume no responsibility for any aspect of treatment administered with the aid of this information. Any reliance placed on this information is strictly at the user's own risk. For the full disclaimer wording see BMJ's terms and conditions: <http://www.bmj.com/company/legal-information/>



See more visual summaries

<http://www.bmj.com/infographics>





Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>choque séptico</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Relatada em 4% a 8% dos pacientes em uma série de casos.[4] [5] [6] [821]</p> <p>As diretrizes para o tratamento do choque em pacientes criticamente enfermos com COVID-19 recomendam uma estratégia conservadora de fluidos (preferência de cristaloides a coloides) e um agente vasoativo. A noradrenalina é o agente de primeira linha preferencial, sendo a vasopressina ou a adrenalina consideradas alternativas adequadas. A vasopressina pode ser adicionada à noradrenalina se a pressão arterial média alvo não puder ser alcançada apenas com a noradrenalina.[3] [532] A dopamina é recomendada apenas como vasopressor alternativo em certos pacientes (por exemplo, aqueles com baixo risco de bradicardia ou taquiarritmias). A dobutamina é recomendada nos pacientes que apresentem evidências de hipoperfusão persistente, apesar de uma carga adequada de fluidos e do uso de vasopressores. Recomenda-se corticoterapia em baixas doses para o choque refratário.[3]</p>		
<b>coagulação intravascular disseminada</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>A coagulação intravascular disseminada (CIVD) é uma manifestação de falha na coagulação e um elo intermediário no desenvolvimento da insuficiência de múltiplos órgãos. Os pacientes podem apresentar alto risco de sangramento/hemorragia ou tromboembolismo venoso.[822] Relatada em 71% dos não sobreviventes.[823]</p> <p>A coagulopatia se manifesta pela elevação do fibrinogênio, elevação do dímero D e alteração mínima no tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial e contagem plaquetária nos estágios iniciais da infecção. O aumento dos níveis de interleucina-6 está correlacionado ao aumento dos níveis de fibrinogênio. A coagulopatia parece estar relacionada com a gravidade da doença e com a tromboinflamação resultante. Monitore o nível do dímero D de maneira estrita.[824]</p> <p>A heparina de baixo peso molecular em dose profilática deve ser considerada em todos os pacientes hospitalizados com COVID-19 (inclusive os que não estejam gravemente enfermos), a menos que haja contraindicações. Ela também protege contra o tromboembolismo venoso.[825] A terapia anticoagulante com heparina de baixo peso molecular ou heparina não fracionada tem sido associada a um melhor prognóstico em pacientes com COVID-19 grave que apresentam escore de coagulopatia induzida por sepse (CIS) <math>\geq 4</math> ou um nível de dímero D acentuadamente elevado.[826] Nox pacientes com trombocitopenia induzida por heparina (ou uma história dela), recomenda-se argatrofana ou bivalirudina.[822]</p> <p>As orientações padrão para o tratamento das manifestações hemorrágicas associadas à CIVD ou à coagulopatia séptica devem ser seguidas se ocorrer sangramento; no entanto, manifestações hemorrágicas sem outros fatores associados são raras.[824] [825]</p>		
<b>insuficiência respiratória aguda</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Relatada em 8% dos pacientes em uma série de casos.[5]</p> <p>Principal causa de mortalidade em pacientes com COVID-19.[726]</p> <p>As crianças podem evoluir rapidamente para insuficiência respiratória.[18]</p>		
<b>síndrome de liberação de citocinas</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>A síndrome de liberação de citocinas pode causar SDRA ou disfunção de múltiplos órgãos, o que pode levar à morte.[827] Citocinas pró-inflamatórias séricas elevadas (por exemplo, fator de necrose tumoral alfa, interleucina-2, interleucina-6, interleucina-8, interleucina-10, fator estimulador de colônias de granulócitos, proteína 1 quimioatrativa de monócitos) e marcadores inflamatórios (por exemplo, proteína C-reativa, ferritina sérica) foram comumente relatadas em pacientes com COVID-19 grave.</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Provavelmente, isso representa um tipo de linfo-histiocitose hemofagocítica secundária induzida por vírus, o que pode ser fatal.[4] [466] [489] [828] A interleucina-6, em particular, tem sido associada à COVID-19 grave e ao aumento da mortalidade.[829]</p> <p>Um estudo constatou que os pacientes que necessitam de internação em unidade de terapia intensiva apresentam níveis significativamente mais altos de interleucina-6, interleucina-10 e fator de necrose tumoral alfa, e menos células T CD4+ e CD8+.[830]</p> <p>Tratamentos com anti-inflamatórios/imunossupressores (por exemplo, tocilizumabe, inibidores das Janus quinases) estão sendo testados em pacientes com COVID-19.[831] Consulte a seção Novidades para obter mais informações.</p> <p>A síndrome de liberação de citocinas foi relatada em crianças, embora os casos pareçam ser raros.[832] Veja a seção abaixo sobre a síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica.</p>		
<b>síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Uma condição rara, mas grave, relatada em crianças e adolescentes aproximadamente 2 a 4 semanas após o início da COVID-19, provavelmente devida a um processo inflamatório pós-infeccioso. A síndrome tem uma forte associação temporal com infecção pelo vírus da síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 (SARS-CoV-2).[833] [834] [835] Também conhecida como PIMs, síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C), síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica associada temporariamente à SARS-CoV-2 (PIMS-TS), além de outras variações.</p> <p>A síndrome compartilha características comuns com a doença de Kawasaki e a síndrome do choque tóxico, mas as definições de caso variam.[378] [835] [836] [837] A maioria dos pacientes tem febre, bem como características de choque, envolvimento cardíaco (por exemplo, marcadores cardíacos elevados, insuficiência cardíaca congestiva, disfunção cardíaca, miocardite, dilatação da artéria coronária ou aneurisma, hipotensão, derrame pericárdico, regurgitação mitral), sintomas gastrointestinais (por exemplo, dor abdominal, vômito, diarreia) e marcadores inflamatórios significativamente elevados.[833] [834] Características clínicas e laboratoriais adicionais, incluindo trombocitopenia, fadiga, cefaleia, mialgia, faringite e linfadenopatia foram sugeridas para refinar a definição de caso.[24]</p> <p>Uma revisão sistemática de 35 estudos (783 casos) revelou que a idade mediana dos pacientes foi de 8.6 anos e 55% dos pacientes eram do sexo masculino. Comorbidades foram relatadas em 20% dos casos, sendo a obesidade a mais comum. Os sintomas cardiovasculares (82% dos pacientes foram taquicárdicos e 61% hipotensos) e os sintomas gastrointestinais (71%) foram proeminentes. Erupções cutâneas foram relatadas em 42% dos pacientes. Os sintomas respiratórios foram pouco frequentes. A proporção de pacientes com reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR) ou sorologia positiva para SARS-CoV-2 foi de 59% e 41% apresentaram anormalidades no exame de imagem torácico. Os marcadores inflamatórios foram elevados em 83% dos pacientes. Os marcadores cardíacos foram elevados na maioria dos pacientes. Aproximadamente 68% dos pacientes necessitaram de internação em terapia intensiva, 63% necessitaram de suporte inotrópico e 28% dos pacientes necessitaram de suporte respiratório. A taxa de mortalidade foi de 1.5%.[838]</p> <p>Em um estudo observacional multicêntrico no Reino Unido, foram notificados 78 casos em 21 unidades de terapia intensiva pediátrica. A idade mediana foi de 11 anos e 67% eram do sexo masculino. As crianças de minorias étnicas representaram 78% dos casos. Febre, choque, dor abdominal, vômitos e diarreia foram as características comuns à apresentação. Cerca de 36% apresentaram evidências de anormalidades nas artérias coronárias. Em termos de tratamento, 46% necessitaram de ventilação invasiva e 83% necessitaram de suporte vasopressor.[839]</p> <p>O tratamento é principalmente de suporte, e envolve uma equipe multidisciplinar (doenças infecciosas pediátricas, cardiologia, reumatologia, cuidados intensivos). Os pacientes são comumente tratados com imunoglobulina intravenosa, suporte vasopressor, corticosteroides, moduladores imunológicos, anticoagulação, terapia antiagregante plaquetária e suporte respiratório.[833] [834]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Embora uma associação entre essa síndrome e a COVID-19 pareça plausível com base nas evidências atuais, a associação não é definitiva, e é necessária pesquisa adicional. Ainda não está claro se esta síndrome é a doença de Kawasaki com SARS-CoV-2 como agente desencadeante, ou se esta é uma síndrome diferente, embora evidências crescentes sugiram que são duas síndromes separadas. A síndrome parece ocorrer em crianças que não manifestaram os estágios iniciais da COVID-19, mas parece semelhante à fase posterior da COVID-19 em adultos.[840] Imunologicamente, a SIM parece ser uma entidade clínica distinta da doença de Kawasaki, visto que a neutrofilia e o aumento das contagens de monócitos, características da doença de Kawasaki, não foram observadas em uma coorte.[841]</p> <p>Foram relatados casos de doença inflamatória multissistêmica do tipo Kawasaki associada à COVID-19 em adultos.[842] [843] [844]</p>		
<b>complicações relacionadas à gestação</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>O desfecho da gestação geralmente é bom, embora existam poucos dados sobre a exposição durante o início da gravidez. Os fatores de risco para doença grave nas gestantes incluem as comorbidades preexistentes (por exemplo, hipertensão crônica, diabetes), a idade materna elevada e o índice de massa corporal elevado. Gestantes têm maior probabilidade de necessitar de internação em unidades de terapia intensiva e ventilação invasiva, especialmente aquelas com comorbidade preexistente. O nascimento pré-termo é mais comum nas gestantes com COVID-19 em comparação com gestantes sem a doença. O parto cesáreo ocorre em aproximadamente 50% dos casos, sendo a indicação mais comum a pneumonia materna grave ou preocupação com uma descompensação materna súbita. As mortes perinatais são raras e ocorrem em menos de 1% dos casos. Natimortos foram relatados. A morbidade materna é semelhante à das mulheres em idade reprodutiva.[28] [385]</p> <p>Evidências limitadas de baixa qualidade sugerem que o risco de infecção nos neonatos é extremamente baixo. A maioria das infecções é adquirida no período pós-parto, embora a infecção adquirida de maneira congênita tenha sido relatada. Ao contrário das crianças que geralmente têm infecção assintomática, dois terços dos casos neonatais são sintomáticos e uma proporção significativa requer cuidados intensivos, embora o prognóstico geral pareça ser excelente.[385] [845]</p>		
<b>aspergilose</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Há notificação de aspergilose pulmonar invasiva em pacientes críticos com SDRA moderada a grave.[846] [847] [848] Um estudo observacional prospectivo constatou que um terço dos pacientes com COVID-19 ventilados mecanicamente apresentavam aspergilose pulmonar invasiva putativa.[849]</p> <p>A intubação por mais de 7 dias pode ser um fator de risco. Outros fatores de risco em potencial incluem idade avançada, doença pulmonar obstrutiva crônica, imunossupressão, doença crítica ou uso de corticosteroides em altas doses. Considere a aspergilose nos pacientes que se agravem apesar de cuidados de suporte ideais, ou que apresentem outras características radiológicas ou clínicas suspeitas.[561] [850]</p> <p>Prescreva a terapia antifúngica apropriada de acordo com as diretrizes locais.[851]</p>		
<b>lesão de pâncreas</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
<p>Lesões pancreáticas leves (definidas como níveis séricos elevados de amilase ou lipase) foram relatadas em 17% dos pacientes em uma série de casos.[852] Não se sabe se este é um efeito viral direto ou devido à resposta imune prejudicial que ocorre em alguns pacientes. Pancreatite aguda clínica não foi relatada.[853] [854] A história prévia de pancreatite não parece ser um fator de risco para inflamação pancreática nos pacientes com COVID-19.[855]</p>		
<b>anemia hemolítica autoimune</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>

Complicações	Período de execução	Probabilidade
Anemia hemolítica autoimune a frio ou a quente (primeiro episódio) foi relatada em 7 pacientes após o início dos sintomas de COVID-19 e dentro do período de ocorrência compatível com a síndrome de liberação de citocinas. Quatro pacientes apresentaram neoplasia maligna linfóide de células B indolente. Não se sabe se a anemia hemolítica está relacionada à COVID-19.[856]		
<b>trombocitopenia imune</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
Um pequeno número de casos de trombocitopenia imune foi relatado em pacientes com COVID-19, incluindo um relato de caso em uma criança de 10 anos e outro em uma gestante.[857] [858] [859]		
<b>tireoidite subaguda</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
Foram relatados casos de tireoidite subaguda em pacientes com COVID-19 que necessitam de cuidados intensivos.[860] O primeiro caso conhecido de tireoidite subaguda foi relatado em uma mulher de 18 anos. A tireoidite subaguda é uma doença tireoidiana de origem viral ou pós-viral.[861]		

## Prognóstico

### Taxa de letalidade dos casos

A taxa global geral de letalidade dos casos, definida como o número total de mortes relatadas dividido pelo número total de casos detectados relatados, é atualmente estimada em 3.2% com base nos dados da Organização Mundial da Saúde até 14 de setembro de 2020. A taxa de letalidade dos casos varia consideravelmente entre os países.[696]

A taxa de letalidade dos casos geral global na China foi estimada em 2.3% (0.9% nos pacientes sem comorbidades), com base em uma grande série de 72,314 casos relatados de 31 de dezembro de 2019 a 11 de fevereiro de 2020 (principalmente entre os pacientes hospitalizados).[14] No entanto, outro estudo estima que a taxa de letalidade dos casos na China seja menor, a 1.38% (após o ajuste da estimativa bruta para censura, demografia e subavaliação).[697]

A incidência cumulativa total de mortes 90 dias após o início de um estudo em mais de 10,000 pacientes com COVID-19 na Inglaterra foi <0.01% naqueles com idades entre 18 e 39 anos e 0.67% e 0.44% em homens e mulheres, respectivamente, nos pacientes com 80 anos ou mais. O aumento do risco de morte foi associado a fatores como o aumento da idade, sexo masculino, raça negra ou etnias do sul da Ásia e comorbidades como diabetes, asma grave e várias outras afecções clínicas.[698]

As taxas de letalidade dos casos relatadas devem ser interpretadas com extrema cautela. Nas pandemias, as taxas de letalidade dos casos tendem a começar altas e depois a diminuir, à medida que mais dados se tornam disponíveis. Por exemplo, no início da pandemia da gripe (influenza) H1N1 em 2009, a taxa de letalidade dos casos variou de 0.1% a 5.1% (dependendo do país), mas a taxa de mortalidade acabou sendo de cerca de 0.02%.[699] [Centre for Evidence-Based Medicine: global COVID-19 case fatality rates]

Os fatores que afetam a taxa de letalidade incluem:

- Maior detecção dos casos de pacientes com doença grave
- Limitações nos testes (alguns países estão testando apenas os pacientes com sintomas graves)
- Taxas de testagem em cada país
- Tempos decorridos entre o início dos sintomas e a morte

- Fatores locais (por exemplo, dados demográficos dos pacientes, disponibilidade e qualidade da assistência à saúde, outras doenças endêmicas).

Além disso, a taxa de letalidade dos casos é baseada no número de casos detectados e, atualmente, não há uma definição estabelecida de um caso. Uma reação em cadeia da polimerase com resultado positivo às vezes é o único critério para um caso ser reconhecido; no entanto, um teste de reação em cadeia da polimerase positivo não é a mesma coisa que COVID-19, nem significa que uma pessoa esteja necessariamente infectada ou infecciosa.[700]

É importante observar que a contagem diária de mortes precisa ser interpretada com cautela. O número de mortes relatadas em um dia específico pode não refletir com precisão o número de mortes do dia anterior devido a atrasos associados à notificação de mortes. Isso dificulta saber se as mortes estão caindo ao longo do tempo no curto prazo.[701]

Na Itália, a taxa de letalidade dos casos pode ser maior porque a Itália possui a segunda população mais idosa do mundo, as maiores taxas de mortes por resistência a antibióticos na Europa e uma maior incidência de tabagismo (um fator de risco conhecido para doença mais grave). A forma como as mortes relacionadas à COVID-19 são identificadas e relatadas na Itália também pode ter resultado em uma superestimação dos casos. Tanto os pacientes que morrem "com" COVID-19 quanto os pacientes que morrem "de" COVID-19 são contabilizados no número de mortos. Apenas 12% dos atestados de óbito mostraram causalidade direta associada à COVID-19, enquanto 88% dos pacientes que morreram tinham pelo menos uma comorbidade.[699] [702]

A taxa de letalidade de casos geral parece ser menor que a da síndrome respiratória aguda grave por coronavírus (SARS) (10%) e da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) (37%).[4] Apesar de ter uma taxa de letalidade de casos mais baixa, a COVID-19 já resultou em um número maior de mortes que a SARS e a MERS juntas.[703]

## Taxa de letalidade da infecção

A taxa de letalidade da infecção é a proporção de mortes entre todos os indivíduos infectados, incluindo casos confirmados, casos não diagnosticados (por exemplo, casos levemente sintomáticos ou assintomáticos) e casos não relatados. Enquanto a taxa de letalidade dos casos está sujeita ao viés de seleção à medida que os casos mais graves/hospitalizados são testados, a taxa de letalidade da infecção fornece um quadro mais preciso da letalidade de uma doença, especialmente quando a realização dos testes se torna mais rigorosa dentro de uma população. A melhor estimativa atual dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças da taxa de letalidade da infecção global é de 0.65%.[704]

Entre as pessoas a bordo do navio Diamond Princess, uma situação única em que uma avaliação precisa da taxa de letalidade da infecção em uma população em quarentena pode ser feita, a taxa de letalidade da infecção foi de 0.85%. No entanto, todas as mortes ocorreram em pacientes com idade >70 anos, e a taxa em uma população mais jovem e saudável pode ser muito menor.[705]

Evidências de estudos de soroprevalência sugerem que a prevalência das infecções é muito maior do que os números oficiais sugerem, e que o vírus é muito menos letal do que as contagens de casos e mortes atuais indicam.

- Reino Unido: os dados da primeira rodada de resultados do estudo de Biobanco de Anticorpos contra COVID-19 do Reino Unido indicam que 7.1% dos participantes já haviam sido infectados anteriormente. A infecção prévia foi mais comum entre as pessoas que viviam em Londres (10.4%) e menos comum entre as que viviam no sudoeste da Inglaterra e na Escócia (4.4% em ambos).[706] Anticorpos contra o coronavírus causador de síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) foram medidos na comunidade a uma prevalência geral ajustada de 6% na Inglaterra (20 de junho a 13 de julho de 2020).[707]
- EUA: estimativas de soroprevalência para 10 locais nos EUA (Connecticut, Louisiana, Minnesota, Missouri, área metropolitana de Nova York, Filadélfia, área da Baía de São Francisco, sul da Flórida, Utah e oeste do estado de Washington) estão disponíveis nos Centros de Controle e Prevenção de Doenças. Na área metropolitana de Nova York, o número de infecções estimadas é pelo menos 7

vezes maior do que o número de casos relatados de acordo com os últimos dados relatados para o período de 15 a 21 de junho.[708] [CDC: [commercial laboratory seroprevalence survey data](#)]

- Espanha: as estimativas de soroprevalência de um estudo em todo o país indicam uma soroprevalência de cerca de 5%, com a prevalência nos pontos quentes (por exemplo, Madri) sendo cinco vezes maior do que em regiões de baixo risco.[709]
- Suíça: dados de soroprevalência de Genebra indicam uma taxa de letalidade da infecção de 0.64% para a população total e uma taxa de letalidade da infecção de 0.0092% para as pessoas de 20 a 49 anos, 0.14% para as pessoas de 50 a 64 anos e 5.6% para pessoas de 65 anos ou mais.[710]
- Irã: a estimativa da soroprevalência após o ajuste para a população e as características de desempenho dos testes na província de Guilan foi de 22% a 33%, resultando em uma taxa de letalidade da infecção estimada de 0.08% a 0.12%.[711]
- Dinamarca: um estudo de soroprevalência em doadores de sangue estima que a taxa de letalidade da infecção seja de aproximadamente 0.08% em pessoas com menos de 70 anos.[712]
- Condado de Los Angeles, Califórnia: com base nos resultados da primeira rodada de testes, uma equipe de pesquisa estima que aproximadamente 2.8% a 5.6% da população adulta do condado tenha anticorpos contra o vírus, uma taxa de letalidade da infecção estimada de 0.1% a 0.2% com base nos dados atuais de mortes no condado.[713] Dados publicados sobre a soroprevalência em adultos no condado de Los Angeles revelaram que a prevalência de anticorpos contra o SARS-CoV-2 na comunidade foi de 4.65% no início de abril. Com base neste número, os autores estimam que aproximadamente 367,000 residentes do condado apresentavam anticorpos contra o SARS-CoV-2. Isso é muito maior do que o número de infecções confirmadas naquele momento, que foi de 8430. Eles concluem que as taxas de letalidade com base no número de casos confirmados podem ser muito maiores que as taxas baseadas no número real de infecções.[714]
- Condado de Santa Clara, Califórnia: uma análise de 3300 pessoas no início de abril constatou que a soroprevalência de anticorpos contra SARS-CoV-2 no condado de Santa Clara esteve entre 2.49% e 4.16%. Com base nisso, os pesquisadores estimam que entre 48,000 e 81,000 pessoas estavam infectadas com o vírus à época (da população do condado de aproximadamente 2 milhões de pessoas). Os pesquisadores estimam uma taxa de letalidade da infecção de 0.1% a 0.2% com base nesses dados.[715]
- Alemanha: a soroprevalência geral em profissionais da saúde em um hospital terciário foi baixa (1.6%).[716]
- Islândia: o país onde ocorreram mais testes per capita - a taxa de letalidade da infecção está entre 0.01% e 0.19%.[699] Um estudo mais recente revelou que a incidência de infecções na Islândia foi de 0.9%, e a taxa de letalidade da infecção foi de 0.3%.[717]
- China: a soropositividade variou entre 3.2% e 3.8% em Wuhan, e diminuiu em outras cidades chinesas à medida que a distância em relação ao epicentro aumentou.[718]

Essas estimativas provavelmente mudarão à medida que mais dados surgirem.

## Taxa de letalidade de acordo com idade e presença de comorbidades

A taxa de letalidade dos casos aumenta com a idade.[697] A presença de comorbidades está associada a maior gravidade da doença e desfechos clínicos desfavoráveis, e o risco aumenta com o número de comorbidades que um paciente tenha.[719]

A maioria das mortes na China ocorreu em pacientes com 60 anos ou mais e/ou em pacientes com doenças subjacentes preexistentes (por exemplo, hipertensão, diabetes, doença cardiovascular). A taxa de letalidade dos casos foi maior entre os casos críticos (49%). Ela também foi maior nos pacientes com 80 anos ou mais (15%), homens (2.8% versus 1.7% em mulheres) e pacientes com comorbidades (10.5% para doença cardiovascular, 7.3% para diabetes, 6.3% para doença respiratória crônica, 6% para hipertensão e 5.6% para câncer).[14] Outro estudo constatou que a taxa de letalidade dos casos na China é de 6.4% nos pacientes com idade  $\geq 60$  anos versus 0.32% nos pacientes com idade  $< 60$  anos e 13.4% nos pacientes com idade  $\geq 80$  anos.[697]

Na Itália, a taxa de letalidade dos casos foi de 8.5% nos pacientes de 60 a 69 anos, 35.5% nos pacientes de 70 a 79 anos e 52.5% nos pacientes com idade  $\geq 80$  anos.[720] Em uma série de casos de 1591 pacientes criticamente enfermos na Lombardia, a maioria dos pacientes foi do sexo masculino, uma grande proporção

necessitou de ventilação mecânica e altos níveis de pressão expiratória final positiva, e a taxa de letalidade na unidade de terapia intensiva foi de 26%.[\[721\]](#)

Nos EUA, a taxa de letalidade dos casos foi maior entre os pacientes com idade  $\geq 85$  anos (10% a 27%), seguidos pelos pacientes com idades de 65 a 84 anos (3% a 11%), 55 a 64 anos (1% a 3%), 20 a 54 anos ( $<1\%$ ) e  $\leq 19$  anos (sem mortes). Os pacientes com idade  $\geq 65$  anos representaram 80% das mortes.[\[17\]](#) A taxa de letalidade dos casos entre pacientes gravemente enfermos internados na unidade de terapia intensiva atingiu 67% em um hospital no estado de Washington. A maioria desses pacientes apresentava problemas de saúde subjacentes, sendo a insuficiência cardíaca congestiva e a doença renal crônica as mais comuns.[\[722\]](#) A taxa de letalidade dos casos em residentes de uma unidade de cuidados de longa permanência em Washington foi relatada como sendo de 34%.[\[723\]](#)

Em um estudo, a taxa de letalidade dos casos em pacientes com câncer foi de 37% em pacientes com neoplasias hematológicas, e 25% para neoplasias sólidas. Cerca de 55% dos pacientes com câncer de pulmão morreram de COVID-19.[\[724\]](#)

As crianças têm um bom prognóstico e geralmente se recuperam dentro de 1 a 2 semanas, e as mortes são raras.[\[27\]](#) Em um estudo, aproximadamente 75% das mortes relacionadas ao COVID-19 em jovens com menos de 21 anos nos EUA ocorreram em pessoas com condições de saúde subjacentes, mais comumente asma, obesidade, problemas neurológicos/de desenvolvimento e problemas cardiovasculares. A maioria das mortes ocorreu na faixa etária de 10 a 20 anos (70%), sendo 20% das mortes na faixa etária de 1 a 9 anos e 10% em crianças menores de 1 ano. Hispânicos, negros não hispânicos e índios americanos não hispânicos/nativos do Alasca foram responsáveis por 78% das mortes.[\[725\]](#)

## Fatores de prognóstico

A principal causa de morte nos pacientes com COVID-19 é a insuficiência respiratória causada pela síndrome do desconforto respiratório agudo.[\[726\]](#) A taxa de letalidade global combinada da síndrome do desconforto respiratório agudo em pacientes com COVID-19 é de 39%; no entanto, isso varia significativamente entre os países (por exemplo, China 69%, Irã 28%, França 19%, Alemanha 13%).[\[727\]](#) Os pacientes que necessitaram de ventilação mecânica invasiva tiveram uma taxa de mortalidade de 88% em um estudo em Nova York, mas ela foi muito menor (36% a 53%) em outros estudos.[\[728\]](#) [\[729\]](#) [\[730\]](#) As outras complicações mais comuns nos pacientes falecidos são lesão miocárdica, lesão hepática ou renal e disfunção de múltiplos órgãos.[\[731\]](#) O preditor mais importante da mortalidade intra-hospitalar foi doença pulmonar crônica, seguida por doença cardiovascular crônica, idade avançada e níveis elevados de interleucina-6 e dímero D na internação em um estudo de Nova York.[\[560\]](#) Em um estudo retrospectivo de 52 pacientes em estado crítico na cidade de Wuhan, 61.5% dos pacientes morreram após 28 dias, e o tempo médio desde a internação na unidade de terapia intensiva até a morte foi de 7 dias.[\[732\]](#)

Os fatores prognósticos que têm sido associados ao aumento do risco de desfechos desfavoráveis e mortalidade incluem:[\[733\]](#)

- Idade  $\geq 50$  anos
- Sexo masculino
- Tabagismo
- Presença de comorbidades (por exemplo, hipertensão, diabetes, doença cardiovascular ou doença cerebrovascular, DPOC, obesidade, neoplasia maligna)
- Linfopenia
- Trombocitopenia
- Comprometimento hepático, renal ou lesão cardíaca
- Marcadores inflamatórios elevados (proteína C-reativa, procalcitonina, ferritina)
- Dímero D elevado
- Interleucina-6 elevada.

Os fatores de risco mais comuns para morte são idade  $\geq 65$  anos, sexo masculino, hipertensão, doença cardiovascular, diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica e câncer.[\[734\]](#)

## Escores prognósticos

O escore APACHE II foi considerado uma ferramenta clínica eficaz para prever a mortalidade hospitalar em pacientes com COVID-19, e teve um desempenho melhor que os escores SOFA e CURB-65 em um pequeno estudo observacional retrospectivo. Um escore APACHE II de 17 ou mais foi um indicador precoce de morte, e pode ajudar a fornecer orientações para a tomada de decisões clínicas adicionais.[735] Em outro estudo retrospectivo, o A-DROP (uma versão modificada do CURB-65) demonstrou melhor precisão na predição de morte hospitalar na internação, em comparação com outros escores de pneumonia adquirida na comunidade amplamente utilizados.[736] Pesquisas adicionais são necessárias para confirmar esses achados e validar o uso de escores prognósticos em pacientes com COVID-19.

Foram desenvolvidos novos escores de risco clínico para prever a progressão da doença e o risco de doença grave em pacientes hospitalizados com COVID-19 (por exemplo, COVID-GRAM, escore CALL).[737] [738] A COVID-GRAM, uma calculadora da web usada para estimar a probabilidade de o paciente desenvolver doença crítica (definida como internação em unidade de terapia intensiva, ventilação invasiva ou morte), foi validada em um estudo com cerca de 1600 pacientes na China. Ela toma como base as 10 variáveis a seguir, no momento da internação: anormalidade na radiografia torácica, idade, hemoptise, dispneia, inconsciência, número de comorbidades, histórico de câncer, proporção neutrófilos/linfócitos, lactato desidrogenase e bilirrubina direta. São necessários estudos de validação adicionais, especialmente fora da China.[738]

O escore de mortalidade 4C (Coronavirus Clinical Characterisation Consortium) foi desenvolvido e validado em um estudo de coorte prospectivo no Reino Unido com quase 60,000 adultos admitidos a hospitais com COVID-19. O escore usa dados demográficos do paciente, observações clínicas e parâmetros sanguíneos comumente disponíveis no momento da internação hospitalar (ou seja, idade, sexo, número de comorbidades, frequência respiratória, saturação periférica de oxigênio, pontuação da Escala de Coma de Glasgow, ureia, proteína C-reativa), e pode caracterizar com precisão os pacientes como de baixo, intermediário, alto ou muito alto risco de morte. O escore superou outras ferramentas de estratificação de risco, mostrou utilidade para a tomada de decisão clínica e teve desempenho semelhante a modelos mais complexos. O escore deve ser posteriormente validado para determinar sua aplicabilidade em outras populações.[739]

## Doença refratária

A doença refratária (pacientes que não alcançam remissão clínica e radiológica óbvia dentro de 10 dias após a hospitalização) foi relatada em quase 50% dos pacientes hospitalizados em um estudo retrospectivo de um único centro de 155 pacientes na China. Os fatores de risco para a doença refratária incluem idade avançada, sexo masculino e presença de comorbidades. Esses pacientes geralmente requerem internações mais longas, pois sua recuperação é mais lenta.[740]

## Infectividade dos casos recuperados

A potencial infectividade dos casos recuperados ainda não está clara. Houve relatos de casos de pacientes com testes novamente positivos após a alta. Isso sugere que alguns pacientes em convalescença ainda podem estar contagiosos, embora isso ainda precise ser confirmado.[741] [742]

## Reinfecção

Há informações limitadas sobre a reinfecção. A positividade recorrente do RT-PCR em pacientes 1 a 60 dias após a recuperação varia entre 7% a 23% nos estudos, com uma taxa combinada estimada de 12%.[743] Atualmente não está claro se isso se deve a reinfecção, eliminação de partículas virais persistente ou se o resultado do teste foi falso-negativo no momento da alta.

Estudos relataram testes de RT-PCR repetidamente positivos por até 90 dias após a infecção inicial; portanto, é mais provável que esses casos sejam, na verdade, infecções iniciais prolongadas. É importante observar que, embora a eliminação de partículas virais persistente tenha sido relatada por até 90 dias após o início da infecção, vírus competentes para replicação não foram identificados 10 a 20 dias após o início dos sintomas (dependendo da gravidade da doença).[744]



Mais recentemente, um homem de Hong Kong foi relatado como tendo o primeiro caso confirmado de reinfecção; os dois episódios sintomáticos do paciente (em intervalo de 4.5 meses) foram causados por cepas de vírus com diferentes sequências genômicas.[745]

## Imunidade pós-infecção

Atualmente, as evidências são insuficientes para se saber se os indivíduos com anticorpos contra SARS-CoV-2 têm imunidade protetora.[430] Um estudo em macacos sugere que a infecção por SARS-CoV-2 oferece proteção contra a reinfecção.[746] Dados limitados sugerem que a recuperação da COVID-19 pode conferir imunidade contra a reinfecção em humanos também.[747] A maioria dos pacientes convalescentes possui anticorpos neutralizantes e respostas imunes celulares detectáveis.[748] Em um estudo com mais de 1200 pacientes que se recuperaram de COVID-19 confirmada na Islândia, mais de 90% dos pacientes testaram positivo para anticorpos contra SARS-CoV-2; os níveis de anticorpos aumentaram durante os 2 meses após o diagnóstico e depois se estabilizaram, permanecendo estáveis nos 2 meses seguintes.[717] Entre 175 pacientes que se recuperaram da doença leve na China, os títulos de anticorpos neutralizantes para SARS-CoV-2 variaram de maneira substancial.[749] Há dados que sugerem que as pessoas assintomáticas podem ter uma resposta imune mais fraca à infecção; no entanto, isso ainda precisa ser confirmado.[750]

## Diretrizes de diagnóstico

### Europa

#### Assessment of COVID-19 in primary care

**Publicado por:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Última publicação em:**  
2020

#### COVID-19 position statement: presentations and management of COVID-19 in older people in acute care

**Publicado por:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Última publicação em:**  
2020

#### COVID-19: guidance for health professionals

**Publicado por:** Public Health England

**Última publicação em:**  
2020

#### COVID-19 pandemic

**Publicado por:** European Centre for Disease Prevention and Control

**Última publicação em:**  
2020

## Internacional

### Country & technical guidance - coronavirus disease (COVID-19)

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2020

### Diagnostic testing for SARS-CoV-2: interim guidance

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2020

### Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays: interim guidance

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2020

### Public health surveillance for COVID-19: interim guidance

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2020

### Infection prevention and control during health care when coronavirus disease (COVID-19) is suspected or confirmed: interim guidance

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2020

### Use of chest imaging in COVID-19: a rapid advice guide

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2020

## América do Norte

### Overview of testing for SARS-CoV-2 (COVID-19)

**Publicado por:** Centers for Disease Control and Prevention

**Última publicação em:**  
2020

### Interim guidelines for collecting, handling, and testing clinical specimens for COVID-19

**Publicado por:** Centers for Disease Control and Prevention

**Última publicação em:**  
2020

### Interim guidelines for COVID-19 antibody testing

**Publicado por:** Centers for Disease Control and Prevention

**Última publicação em:**  
2020

### Interim infection prevention and control recommendations for healthcare personnel during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic

**Publicado por:** Centers for Disease Control and Prevention

**Última publicação em:**  
2020

### Infectious Diseases Society of America guidelines on the diagnosis of COVID-19

**Publicado por:** Infectious Diseases Society of America

**Última publicação em:**  
2020

### Infectious Diseases Society of America guidelines on the diagnosis of COVID-19: serologic testing

**Publicado por:** Infectious Diseases Society of America

**Última publicação em:**  
2020

### Infectious Diseases Society of America guidelines on infection prevention in patients with suspected or known COVID-19

**Publicado por:** Infectious Diseases Society of America

**Última publicação em:**  
2020

### COVID-19 resource center

**Publicado por:** Infectious Diseases Society of America

**Última publicação em:**  
2020

### Clinical guidance

**Publicado por:** American Academy of Pediatrics

**Última publicação em:**  
2020

## Asia

### A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia

**Publicado por:** Zhongnan Hospital of Wuhan University Novel Coronavirus Management and Research Team; Evidence-Based Medicine Chapter of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care

**Última publicação em:**  
2020

### Diagnosis and clinical management of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection

**Publicado por:** Peking Union Medical College Hospital

**Última publicação em:**  
2020

# Diretrizes de tratamento

## Europa

### Coronavirus specialty guides

**Publicado por:** NHS England

**Última publicação em:**  
2020

### COVID-19 rapid guideline: critical care in adults

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2020

### Coronavirus (COVID-19): rapid guidelines and evidence reviews

**Publicado por:** National Institute for Health and Care Excellence

**Última publicação em:**  
2020

### COVID-19: guidance for health professionals

**Publicado por:** Public Health England

**Última publicação em:**  
2020

### BMJ's coronavirus (covid-19) hub

**Publicado por:** BMJ

**Última publicação em:**  
2020

### COVID-19 pandemic

**Publicado por:** European Centre for Disease Prevention and Control

**Última publicação em:**  
2020

### COVID-19: information for the respiratory community

**Publicado por:** British Thoracic Society

**Última publicação em:**  
2020

### COVID-19 position statement: presentations and management of COVID-19 in older people in acute care

**Publicado por:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network

**Última publicação em:**  
2020

### Community palliative, end of life and bereavement care in the COVID-19 pandemic

**Publicado por:** Royal College of General Practitioners; Association for Palliative Medicine

**Última publicação em:**  
2020

### After-care needs of inpatients recovering from COVID-19

**Publicado por:** NHS England

**Última publicação em:**  
2020

## Europa

### Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy

**Publicado por:** Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

**Última publicação em:**  
2020

### Recommendations for COVID-19 clinical management

**Publicado por:** National Institute for the Infectious Diseases (Italy)

**Última publicação em:**  
2020

### Recommendations on the clinical management of the COVID-19 infection by the new coronavirus SARS-CoV2

**Publicado por:** Spanish Paediatric Association

**Última publicação em:**  
2020

## Internacional

### Country & technical guidance - coronavirus disease (COVID-19)

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2020

### Clinical management of COVID-19: interim guidance

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2020

### Home care for patients with suspected or confirmed COVID-19 and management of their contacts: interim guidance

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2020

### Criteria for releasing COVID-19 patients from isolation

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2020

### Advice on the use of masks in the context of COVID-19: interim guidance

**Publicado por:** World Health Organization

**Última publicação em:**  
2020

### Rapid advice guidelines for management of children with COVID-19

**Publicado por:** International multidisciplinary working group

**Última publicação em:**  
2020

### COVID-19 guidance and the latest research in the Americas

**Publicado por:** Pan American Health Organization

**Última publicação em:**  
2020

### ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19

**Publicado por:** International Society of Thrombosis and Haemostasis

**Última publicação em:**  
2020

### Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19)

**Publicado por:** Surviving Sepsis Campaign

**Última publicação em:**  
2020

### Labor and delivery guidance for COVID-19

**Publicado por:** International working group

**Última publicação em:**  
2020



## Internacional

### Global interim guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: information for healthcare professionals

**Publicado por:** International Federation of Gynecology and Obstetrics

**Última publicação em:**  
2020

### ISUOG interim guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals – an update

**Publicado por:** International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology

**Última publicação em:**  
2020

## América do Norte

### Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines

**Publicado por:** National Institutes of Health

**Última publicação em:**  
2020

### Information for healthcare professionals about coronavirus (COVID-19)

**Publicado por:** Centers for Disease Control and Prevention

**Última publicação em:**  
2020

### Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19)

**Publicado por:** Centers for Disease Control and Prevention

**Última publicação em:**  
2020

### Information for clinicians on investigational therapeutics for patients with COVID-19

**Publicado por:** Centers for Disease Control and Prevention

**Última publicação em:**  
2020

### Interim guidance for implementing home care of people not requiring hospitalization for coronavirus disease 2019 (COVID-19)

**Publicado por:** Centers for Disease Control and Prevention

**Última publicação em:**  
2020

### Discontinuation of transmission-based precautions and disposition of patients with COVID-19 in healthcare settings (interim guidance)

**Publicado por:** Centers for Disease Control and Prevention

**Última publicação em:**  
2020

### Discontinuation of isolation for persons with COVID-19 not in healthcare settings

**Publicado por:** Centers for Disease Control and Prevention

**Última publicação em:**  
2020

### Interim U.S. guidance for risk assessment and work restrictions for healthcare personnel with potential exposure to COVID-19

**Publicado por:** Centers for Disease Control and Prevention

**Última publicação em:**  
2020

### Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19

**Publicado por:** Infectious Diseases Society of America

**Última publicação em:**  
2020

### COVID-19: interim guidance on management pending empirical evidence

**Publicado por:** American Thoracic Society

**Última publicação em:**  
2020

## América do Norte

### COVID-19 resource center

**Publicado por:** Infectious Diseases Society of America

**Última publicação em:**  
2020

### Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019

**Publicado por:** CHEST Guideline and Expert Panel

**Última publicação em:**  
2020

### Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the Anticoagulation Forum

**Publicado por:** Anticoagulation Forum

**Última publicação em:**  
2020

### Evaluation and management considerations for neonates at risk for COVID-19

**Publicado por:** Centers for Disease Control and Prevention

**Última publicação em:**  
2020

### Clinical guidance

**Publicado por:** American Academy of Pediatrics

**Última publicação em:**  
2020

### Caring for children and youth with special health care needs during the COVID-19 pandemic

**Publicado por:** American Academy of Pediatrics

**Última publicação em:**  
2020

### Management of infants born to mothers with suspected or confirmed COVID-19

**Publicado por:** American Academy of Pediatrics

**Última publicação em:**  
2020

### Novel coronavirus 2019 (COVID-19)

**Publicado por:** American College of Obstetricians and Gynecologists

**Última publicação em:**  
2020

### Coronavirus disease (COVID-19): outbreak update

**Publicado por:** Government of Canada

**Última publicação em:**  
2020

## Asia

### Management of critically ill patients with COVID-19 in ICU: statement from front-line intensive care experts in Wuhan, China

**Publicado por:** Chinese expert working panel

**Última publicação em:**  
2020

### Coronavirus disease

**Publicado por:** Chinese Center for Disease Control and Prevention

**Última publicação em:**  
2020

### Handbook of COVID-19 prevention and treatment

**Publicado por:** First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine

**Última publicação em:**  
2020

### A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia

**Publicado por:** Zhongnan Hospital of Wuhan University Novel Coronavirus Management and Research Team; Evidence-Based Medicine Chapter of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care

**Última publicação em:**  
2020

### Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia (trial version 7)

**Publicado por:** National Health Commission of the People's Republic of China; National Administration of Traditional Chinese Medicine of the People's Republic of China

**Última publicação em:**  
2020

### Diagnosis and clinical management of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection

**Publicado por:** Peking Union Medical College Hospital

**Última publicação em:**  
2020

### Updates on COVID-19 (coronavirus disease 2019) local situation

**Publicado por:** Ministry of Health Singapore

**Última publicação em:**  
2020

### New coronavirus infectious disease (COVID-19) related information page

**Publicado por:** National Institute of Infectious Diseases Japan

**Última publicação em:**  
2020

### COVID-19 infection

**Publicado por:** Japanese Association for Infectious Diseases

**Última publicação em:**  
2020

## Asia

### Perinatal and neonatal management plan for prevention and control of SARS-CoV-2 infection (2nd edition)

**Publicado por:** Working Group for the Prevention and Control of Neonatal SARS-CoV-2 Infection in the Perinatal Period of the Editorial Committee of Chinese Journal of Contemporary Pediatrics

**Última publicação em:**  
2020

## Oceania

### Coronavirus disease 2019 (COVID-19)

**Publicado por:** Department of Health Australia

**Última publicação em:**  
2020

## Recursos online

1. [Johns Hopkins University: coronavirus COVID-19 global cases](#) (*external link*)
2. [BMJ talk medicine podcast: Covid-19 update](#) (*external link*)
3. [American Academy of Pediatrics: children and COVID-19 – state-level data report](#) (*external link*)
4. [WHO: coronavirus disease \(COVID-19\) emergency dashboard](#) (*external link*)
5. [WHO: coronavirus disease \(COVID-2019\) weekly epidemiological updates](#) (*external link*)
6. [CDC: COVIDView](#) (*external link*)
7. [GenBank](#) (*external link*)
8. [WHO: infection prevention and control during health care when coronavirus disease \(COVID-19\) is suspected or confirmed](#) (*external link*)
9. [CDC: interim infection prevention and control recommendations for healthcare personnel during the coronavirus disease 2019 \(COVID-19\) pandemic](#) (*external link*)
10. [BMJ: covid-19 – PPE guidance](#) (*external link*)
11. [BMJ: covid-19 in primary care \(UK\)](#) (*external link*)
12. [BMJ: covid-19 – a remote assessment in primary care](#) (*external link*)
13. [BMJ Learning: Covid-19 – handwashing technique and PPE videos](#) (*external link*)
14. [WHO: coronavirus disease \(COVID-19\) advice for the public](#) (*external link*)
15. [Centre for Evidence-Based Medicine: what is the evidence to support the 2-metre social distancing rule to reduce COVID-19 transmission?](#) (*external link*)
16. [BMJ: facemasks for the prevention of infection in healthcare and community settings](#) (*external link*)
17. [BMJ: analysis – face masks for the public during the covid-19 crisis](#) (*external link*)
18. [Public Health England: coronavirus \(COVID-19\) – how to self-isolate when you travel to the UK](#) (*external link*)
19. [Public Health England: staying alert and safe \(social distancing\)](#) (*external link*)
20. [Public Health England: guidance on shielding and protecting people who are clinically extremely vulnerable from COVID-19](#) (*external link*)

21. [Public Health England: guidance for young people on shielding and protecting people most likely to become unwell if they catch coronavirus \(external link\)](#)
22. [Royal College of Paediatrics and Child Health: COVID-19 – ‘shielding’ guidance for children and young people \(external link\)](#)
23. [Public Health England: COVID-19 – advice for smokers and vapers \(external link\)](#)
24. [BMJ Best Practice: Management of co-existing conditions in the context of COVID-19 \(external link\)](#)
25. [BMJ practice pointer: testing for SARS-CoV-2 antibodies \(external link\)](#)
26. [BSTI: radiology decision tool for suspected COVID-19 \(external link\)](#)
27. [BSTI: lung ultrasound \(LUS\) for COVID-19 patients in critical care areas \(external link\)](#)
28. [WHO: public health surveillance for COVID-19 – interim guidance \(external link\)](#)
29. [CDC: coronavirus disease 2019 \(COVID-19\) 2020 interim case definition \(external link\)](#)
30. [PHE: COVID-19 – investigation and initial clinical management of possible cases \(external link\)](#)
31. [ECDC: case definition for coronavirus disease 2019 \(COVID-19\) \(external link\)](#)
32. [WHO: home care for patients with suspected or confirmed COVID-19 and management of their contacts \(external link\)](#)
33. [CDC: interim guidance for implementing home care of people not requiring hospitalization for coronavirus disease 2019 \(COVID-19\) \(external link\)](#)
34. [Clinical frailty scale \(external link\)](#)
35. [BMJ rapid recommendations: a living WHO guideline on drugs for COVID-19 \(external link\)](#)
36. [NICE: COVID-19 prescribing brief – corticosteroids \(external link\)](#)
37. [BMJ interactive tool: drug treatments for covid-19 – living systematic review and network meta-analysis \(external link\)](#)
38. [ACOG: outpatient assessment and management for pregnant women with suspected or confirmed novel coronavirus \(COVID-19\) \(external link\)](#)
39. [Global coronavirus COVID-19 clinical trial tracker \(external link\)](#)
40. [WHO: off-label use of medicines for COVID-19 \(external link\)](#)
41. [WHO: “Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments \(external link\)](#)

42. [RECOVERY trial \(external link\)](#)
43. [BMJ rapid recommendations: remdesivir for severe covid-19 – a clinical practice guideline \(external link\)](#)
44. [Centre for Evidence-Based Medicine: lopinavir/ritonavir – a rapid review of effectiveness in COVID-19 \(external link\)](#)
45. [Centre for Evidence-Based Medicine: global COVID-19 case fatality rates \(external link\)](#)
46. [CDC: commercial laboratory seroprevalence survey data \(external link\)](#)
47. [NHS England: acute kidney injury \(AKI\) algorithm \(external link\)](#)
48. [BMJ webinar: long COVID – how to define it and how to manage it \(external link\)](#)
49. [WHO: coronavirus disease \(COVID-19\) advice for the public – when and how to use masks \(external link\)](#)
50. [Public Health England: how to make a cloth face covering \(external link\)](#)
51. [CDC: use of masks to help slow the spread of COVID-19 \(includes instructions on how to make masks\) \(external link\)](#)
52. [WHO: coronavirus disease \(COVID-19\) travel advice \(external link\)](#)
53. [CDC: coronavirus disease 2019 \(COVID-19\) – travel \(external link\)](#)
54. [NaTHNaC: travel health pro \(external link\)](#)
55. [Public Health England: travel advice – coronavirus \(COVID-19\) \(external link\)](#)
56. [Smartraveller Australia: COVID-19 \(external link\)](#)
57. [Government of Canada: coronavirus disease \(COVID-19\) – travel restrictions, exemptions, and advice \(external link\)](#)
58. [Ministry of Manpower Singapore: advisories on COVID-19 \(external link\)](#)
59. [CDC: coronavirus disease 2019 \(COVID-19\) – pets and other animals \(external link\)](#)
60. [WHO: coronavirus disease \(COVID-19\) pandemic \(external link\)](#)
61. [CDC: coronavirus \(COVID-19\) \(external link\)](#)
62. [NHS UK: coronavirus \(COVID-19\) \(external link\)](#)
63. [NHS UK: COVID-19 patient rehabilitation booklet \(external link\)](#)



64. [NHS UK: your COVID recovery \(external link\)](#)
-

## Artigos principais

### Referências

1. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* 2020 Apr;5(4):536-44. [Texto completo](#) [Resumo](#)
2. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
3. National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
4. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):507-13. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Feb 7;323(11):1061-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
7. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708-20. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020 Feb 19 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. ENT UK. Loss of sense of smell as marker of COVID-19 infection. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
10. Chen ZM, Fu JF, Shu Q, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J Pediatr.* 2020 Feb 5 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
11. Shen KL, Yang YH. Diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus infection in children: a pressing issue. *World J Pediatr.* 2020 Feb 5 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
12. Wang XF, Yuan J, Zheng YJ, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 34 children with 2019 novel coronavirus infection in Shenzhen [in Chinese]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2020 Feb 17;58(0):E008. [Resumo](#)
13. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020 Apr 23;382(17):1663-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)

14. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China [in Chinese]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020 Feb 17;41(2):145-51. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Colaneri M, Sacchi P, Zuccaro V, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) early findings from a teaching hospital in Pavia, North Italy, 21 to 28 February 2020. *Euro Surveill*. 2020 Apr;25(16). [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020 May 22;369:m1985. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. CDC COVID-19 Response Team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): United States, February 12 - March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Mar 27;69(12):343-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics*. 2020 Jun;145(6):e20200702. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Garazzino S, Montagnani C, Donà D, et al. Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. *Euro Surveill*. 2020 May;25(18). [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Brambilla I, Castagnoli R, Caimmi S, et al. COVID-19 in the pediatric population admitted to a tertiary referral hospital in Northern Italy: preliminary clinical data. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Jul;39(7):e160. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. Livingston E, Bucher K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*. 2020 Apr 14;323(14):1335. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Tagarro A, Epalza C, Santos M, et al. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr*. 2020 Apr 8 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. American Academy of Pediatrics. Children and COVID-19: state-level data report. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
24. Swann OV, Holden KA, Turtle L, et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ*. 2020 Aug 27;370:m3249. [Texto completo](#)
25. Mehta NS, Mytton OT, Mullins EWS, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19): what do we know about children? A systematic review. *Clin Infect Dis*. 2020 May 11 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Posfay-Barbe KM, Wagner N, Gauthey M, et al. COVID-19 in children and the dynamics of infection in families. *Pediatrics*. 2020 Aug;146(2):e20201576. [Texto completo](#) [Resumo](#)

27. Castagnoli R, Votto M, Licari A, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. *JAMA Pediatr.* 2020 Apr 22 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Khalil A, Kalafat E, Benlioglu C, et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes. *EClinicalMedicine.* 2020 Jul 3:100446. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Knight M, Bunch K, Vousden N, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ.* 2020 Jun 8;369:m2107. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Ellington S, Strid P, Tong VT, et al. Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status: United States, January 22 – June 7, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Jun 26;69(25):769-75. [Texto completo](#) [Resumo](#)
31. Gómez-Ochoa SA, Franco OH, Rojas LZ, et al. COVID-19 in healthcare workers: a living systematic review and meta-analysis of prevalence, risk factors, clinical characteristics, and outcomes. *Am J Epidemiol.* 2020 Sep 1 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Sahu AK, Amrithanand VT, Mathew R, et al. COVID-19 in health care workers: a systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2020 Jun 6;38(9):1727-31. [Texto completo](#) [Resumo](#)
33. Torjesen I. Covid-19: one in 10 cases in England occurred in frontline health and social care staff. *BMJ.* 2020 Jul 7;370:m2717. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Kluytmans-van den Bergh MFQ, Buiting AGM, Pas SD, et al. Prevalence and clinical presentation of health care workers with symptoms of coronavirus disease 2019 in 2 Dutch hospitals during an early phase of the pandemic. *JAMA Netw Open.* 2020 May 1;3(5):e209673. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. CDC COVID-19 Response Team. Characteristics of health care personnel with COVID-19: United States, February 12 –April 9, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Apr 17;69(15):477-81. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl).* 2020 May 5;133(9):1015-24. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020 Feb 20;382(8):727-33. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020 Feb 22;395(10224):565-74. [Texto completo](#) [Resumo](#)
39. Tang X, Wu C, Li X, et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Nat Sci Review.* 2020 Mar 3 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#)

40. Young BE, Fong SW, Chan YH, et al. Effects of a major deletion in the SARS-CoV-2 genome on the severity of infection and the inflammatory response: an observational cohort study. *Lancet*. 2020 Aug 18 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)

---

41. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1199-207. [Texto completo](#) [Resumo](#)

---

42. Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, et al. Full-genome evolutionary analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect Genet Evol*. 2020 Jan 29;79:104212. [Resumo](#)

---

43. Ji W, Wang W, Zhao X, et al. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *J Med Virol*. 2020 Apr;92(4):433-40. [Texto completo](#) [Resumo](#)

---

44. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Curr Biol*. 2020 Apr 6;30(7):1346-51. [Texto completo](#) [Resumo](#)

---

45. Lam TT, Shum MH, Zhu HC, et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. 2020 Jul;583(7815):282-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)

---

46. Mallapaty S. Animal source of the coronavirus continues to elude scientists. *Nature*. 2020 May 18 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)

---

47. World Health Organization. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)

---

48. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, et al. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med*. 2020 Mar 13;27(2). [Texto completo](#) [Resumo](#)

---

49. Xie Y, Wang Z, Liao H, et al. Epidemiologic, clinical, and laboratory findings of the COVID-19 in the current pandemic: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2020 Aug 31;20(1):640. [Texto completo](#) [Resumo](#)

---

50. Inglesby TV. Public health measures and the reproduction number of SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020 May 1 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)

---

51. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1564-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)

---

52. Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, et al. Aerosol and surface distribution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in hospital wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020 Apr 10;26(7). [Texto completo](#) [Resumo](#)

---

53. Zhou J, Otter JA, Price JR, et al. Investigating SARS-CoV-2 surface and air contamination in an acute healthcare setting during the peak of the COVID-19 pandemic in London. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 8 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)

54. van Doorn AS, Meijer B, Frampton CMA, et al. Systematic review with meta-analysis: SARS-CoV-2 stool testing and the potential for faecal-oral transmission. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Aug 27 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
55. Kang M, Wei J, Yuan J, et al. Probable evidence of fecal aerosol transmission of SARS-CoV-2 in a high-rise building. *Ann Intern Med.* 2020 Sep 1 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):386-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
57. To KK, Tsang OT, Chik-Yan Yip C, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28;71(15):841-3. [Texto completo](#) [Resumo](#)
58. Centre for Evidence-Based Medicine; Ferner RE, Murray PI, Aronson JK. Spreading SARS-CoV-2 through ocular fluids. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
59. Sun T, Guan J. Novel coronavirus and central nervous system. *Eur J Neurol.* 2020 Mar 26 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
60. Seah IYJ, Anderson DE, Kang AEZ, et al. Assessing viral shedding and infectivity of tears in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. *Ophthalmology.* 2020 Jul;127(7):977-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
61. Farina A, Uccello G, Spreafico M, et al. SARS-CoV-2 detection in the pericardial fluid of a patient with cardiac tamponade. *Eur J Intern Med.* 2020 Jun;76:100-1. [Texto completo](#) [Resumo](#)
62. Algarroba GN, Rekawek P, Vahanian SA, et al. Visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Aug;223(2):275-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
63. Li D, Jin M, Bao P, et al. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open.* 2020 May 1;3(5):e208292. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. Mei F, Bonifazi M, Menzo S, et al. First detection of SARS-CoV-2 by real-time reverse-transcriptase-polymerase-chain-reaction (RT-PCR) assay in pleural fluid. *Chest.* 2020 Jun 11 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
65. Kashi AH, De la Rosette J, Amini E, et al. Urinary viral shedding of COVID-19 and its clinical associations: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Urol J.* 2020 Sep 5 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
66. Frazier KM, Hooper JE, Mostafa HH, et al. SARS-CoV-2 virus isolated from the mastoid and middle ear: implications for COVID-19 precautions during ear surgery. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Jul 23 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. Zhou Q, Gao Y, Wang X, et al. Nosocomial infections among patients with COVID-19, SARS and MERS: a rapid review and meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2020 May;8(10):629. [Texto completo](#) [Resumo](#)

68. Rickman HM, Rampling T, Shaw K, et al. Nosocomial transmission of COVID-19: a retrospective study of 66 hospital-acquired cases in a London teaching hospital. *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 20 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)

---

69. Rhee C, Baker M, Vaidya V, et al. Incidence of nosocomial COVID-19 in patients hospitalized at a large US academic medical center. *JAMA Netw Open*. 2020 Sep 1;3(9):e2020498. [Texto completo](#) [Resumo](#)

---

70. McMichael TM, Clark S, Pogosjans S, et al. COVID-19 in a long-term care facility: King County, Washington, February 27 – March 9, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Mar 27;69(12):339-42. [Texto completo](#) [Resumo](#)

---

71. Moriarty LF, Plucinski MM, Marston BJ, et al. Public health responses to COVID-19 outbreaks on cruise ships: worldwide, February-March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Mar 27;69(12):347-52. [Texto completo](#) [Resumo](#)

---

72. Mosites E, Parker EM, Clarke KEN, et al. Assessment of SARS-CoV-2 infection prevalence in homeless shelters: four U.S. cities, March 27 – April 15, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 May 1;69(17):521-2. [Texto completo](#) [Resumo](#)

---

73. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for homeless service providers to plan and respond to coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)

---

74. Yang H, Thompson JR. Fighting covid-19 outbreaks in prisons. *BMJ*. 2020 Apr 2;369:m1362. [Texto completo](#) [Resumo](#)

---

75. Rogers JH, Link AC, McCulloch D, et al. Characteristics of COVID-19 in homeless shelters: a community-based surveillance study. *Ann Intern Med*. 2020 Sep 15 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)

---

76. Centre for Evidence-Based Medicine; Durand-Moreau Q, Adisesh A, Mackenzie G, et al. What explains the high rate of SARS-CoV-2 transmission in meat and poultry facilities? 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)

---

77. Dyal JW, Grant MP, Broadwater K, et al. COVID-19 among workers in meat and poultry processing facilities - 19 states, April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 May 8;69(18). [Texto completo](#) [Resumo](#)

---

78. Waltenburg MA, Victoroff T, Rose CE, et al. Update: COVID-19 among workers in meat and poultry processing facilities: United States, April – May 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jul 10;69(27):887-92. [Texto completo](#) [Resumo](#)

---

79. Donahue M, Sreenivasan N, Stover D, et al. Notes from the field: characteristics of meat processing facility workers with confirmed SARS-CoV-2 infection – Nebraska, April-May 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Aug 7;69(31):1020-2. [Texto completo](#) [Resumo](#)

---

80. Steinberg J, Kennedy ED, Basler C, et al. COVID-19 outbreak among employees at a meat processing facility: South Dakota, March-April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Aug 7;69(31):1015-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)

81. Heavey L, Casey G, Kelly C, et al. No evidence of secondary transmission of COVID-19 from children attending school in Ireland, 2020. *Euro Surveill.* 2020 May;25(21). [Texto completo](#) [Resumo](#)
82. Ghinai I, Woods S, Ritger KA, et al. Community transmission of SARS-CoV-2 at two family gatherings: Chicago, Illinois, February – March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Apr 17;69(15):446-50. [Texto completo](#) [Resumo](#)
83. Mat NFC, Edinur HA, Razab MKAA, et al. A single mass gathering resulted in massive transmission of COVID-19 infections in Malaysia with further international spread. *J Travel Med.* 2020 Apr 18 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
84. Hamner L, Dubbel P, Capron I, et al. High SARS-CoV-2 attack rate following exposure at a choir practice: Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 May 15;69(19):606-10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
85. Jang S, Han SH, Rhee JY. Cluster of coronavirus disease associated with fitness dance classes, South Korea. *Emerg Infect Dis.* 2020 May 15;26(8). [Texto completo](#) [Resumo](#)
86. James A, Eagle L, Phillips C, et al. High COVID-19 attack rate among attendees at events at a church: Arkansas, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 May 22;69(20):632-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
87. Yusef D, Hayajneh W, Awad S, et al. Large outbreak of coronavirus disease among wedding attendees, Jordan. *Emerg Infect Dis.* 2020 May 20;26(9). [Texto completo](#) [Resumo](#)
88. Szablewski CM, Chang KT, Brown MM, et al. SARS-CoV-2 transmission and infection among attendees of an overnight camp: Georgia, June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Aug 7;69(31):1023-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
89. Marcus JE, Frankel DN, Pawlak MT, et al. COVID-19 monitoring and response among U.S. air force basic military trainees: Texas, March-April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Jun 5;69(22):685-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
90. Burke RM, Midgley CM, Dratch A, et al. Active monitoring of persons exposed to patients with confirmed COVID-19 - United States, January-February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Mar 6;69(9):245-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
91. Cheng HY, Jian SW, Liu DP, et al. Contact tracing assessment of COVID-19 transmission dynamics in Taiwan and risk at different exposure periods before and after symptom onset. *JAMA Intern Med.* 2020 May 1 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
92. Wang Z, Ma W, Zheng X, et al. Household transmission of SARS-CoV-2. *J Infect.* 2020 Jul;81(1):179-82. [Texto completo](#) [Resumo](#)
93. Li W, Zhang B, Lu J, et al. The characteristics of household transmission of COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 17 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)



94. Luo L, Liu D, Liao X, et al. Contact settings and risk for transmission in 3410 close contacts of patients with COVID-19 in Guangzhou, China: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2020 Aug 13 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
95. Yung CF, Kam KQ, Chong CY, et al. Household transmission of SARS-CoV-2 from adults to children. *J Pediatr*. 2020 Jul 4 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
96. Macartney K, Quinn HE, Pillsbury AJ, et al. Transmission of SARS-CoV-2 in Australian educational settings: a prospective cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Aug 3 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
97. McAloon C, Collins Á, Hunt K, et al. Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research. *BMJ Open*. 2020 Aug 16;10(8):e039652. [Texto completo](#) [Resumo](#)
98. Du Z, Xu X, Wu Y, et al. Serial interval of COVID-19 among publicly reported confirmed cases. *Emerg Infect Dis*. 2020 Mar 19;26(6). [Texto completo](#) [Resumo](#)
99. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, et al. Presymptomatic transmission of SARS-CoV-2: Singapore, January 23 - March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 10;69(14):411-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
100. Zhang W, Cheng W, Luo L, et al. Secondary transmission of coronavirus disease from presymptomatic persons, China. *Emerg Infect Dis*. 2020 May 26;26(8). [Texto completo](#) [Resumo](#)
101. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):970-71. [Texto completo](#) [Resumo](#)
102. Kupferschmidt K. Study claiming new coronavirus can be transmitted by people without symptoms was flawed. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
103. Tong ZD, Tang A, Li KF, et al. Potential presymptomatic transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang province, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020 May 17;26(5). [Texto completo](#) [Resumo](#)
104. Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*. 2020 May;63(5):706-11. [Texto completo](#) [Resumo](#)
105. Luo SH, Liu W, Liu ZJ, et al. A confirmed asymptomatic carrier of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Chin Med J (Engl)*. 2020 May 5;133(9):1123-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
106. Lu S, Lin J, Zhang Z, et al. Alert for non-respiratory symptoms of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) patients in epidemic period: a case report of familial cluster with three asymptomatic COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020 Mar 19 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
107. Li C, Ji F, Wang L, et al. Asymptomatic and human-to-human transmission of SARS-CoV-2 in a 2-family cluster, Xuzhou, China. *Emerg Infect Dis*. 2020 Mar 31;26(7). [Texto completo](#) [Resumo](#)
108. World Health Organization. Advice on the use of masks in the context of COVID-19. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)

109. Gao M, Yang L, Chen X, et al. A study on infectivity of asymptomatic SARS-CoV-2 carriers. *Respir Med.* 2020 May 13;169:106026. [Texto completo](#) [Resumo](#)
110. Sakurai A, Sasaki T, Kato S, et al. Natural history of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med.* 2020 Jun 12 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
111. Chen F, Fu D, Yang Q, et al. Low transmission risk of 9 asymptomatic carriers tested positive for both SARS-CoV-2 nucleic acid and serum IgG. *J Infect.* 2020 Sep;81(3):452-82. [Texto completo](#) [Resumo](#)
112. Liu J, Huang J, Xiang D. Large SARS-CoV-2 outbreak caused by asymptomatic traveler, China. *Emerg Infect Dis.* 2020 Jun 30;29(9). [Texto completo](#) [Resumo](#)
113. He J, Guo Y, Mao R, et al. Proportion of asymptomatic coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Jul 21 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
114. Al-Sadeq DW, Nasrallah GK. The incidence of the novel coronavirus SARS-CoV-2 among asymptomatic patients: a systematic review. *Int J Infect Dis.* 2020 Jul 2;98:372-80. [Texto completo](#) [Resumo](#)
115. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, et al. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill.* 2020 Mar;25(10). [Texto completo](#) [Resumo](#)
116. Nishiura H, Kobayashi T, Suzuki A, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis.* 2020 Mar 14;94:154-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
117. Day M. Covid-19: identifying and isolating asymptomatic people helped eliminate virus in Italian village. *BMJ.* 2020 Mar 23;368:m1165. [Texto completo](#) [Resumo](#)
118. Centre for Evidence-Based Medicine; Heneghan C, Brassey J, Jefferson T. COVID-19: What proportion are asymptomatic? 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
119. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a narrative review. *Ann Intern Med.* 2020 Jun 3 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
120. Kimball A, Hatfield KM, Arons M, et al. Asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections in residents of a long-term care skilled nursing facility: King County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Apr 3;69(13):377-81. [Texto completo](#) [Resumo](#)
121. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *N Engl J Med.* 2020 May 28;382(22):2081-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)
122. Stubblefield WB, Talbot HK, Feldstein L, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 among frontline healthcare personnel during the first month of caring for COVID-19 patients – Nashville, Tennessee. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 6 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)

123. Vahidy FS, Bernard DW, Boom ML, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 infection among asymptomatic health care workers in the Greater Houston, Texas, area. *JAMA Netw Open*. 2020 Jul 1;3(7):e2016451. [Texto completo](#) [Resumo](#)
124. Jiang XL, Zhang XL, Zhao XN, et al. Transmission potential of asymptomatic and paucisymptomatic severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infections: a three-family cluster study in China. 2020 Jun 11;221(12):1948-52. [Texto completo](#) [Resumo](#)
125. Qiu H, Wu J, Hong L, et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jun;20(6):689-96. [Texto completo](#) [Resumo](#)
126. Zheng B, Wang H, Yu C. An increasing public health burden arising from children infected with SARS-CoV2: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Aug 5 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
127. Milani GP, Bottino I, Rocchi A, et al. Frequency of children vs adults carrying severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 asymptotically. *JAMA Pediatr*. 2020 Sep 14 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
128. Danis K, Epaulard O, Bénét T, et al. Cluster of coronavirus disease 2019 (Covid-19) in the French Alps, 2020. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):825-32. [Texto completo](#) [Resumo](#)
129. Frieden TR, Lee CT. Identifying and interrupting superspreading events: implications for control of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jun;26(6):1059-66. [Texto completo](#) [Resumo](#)
130. Stein RA. Super-spreaders in infectious diseases. *Int J Infect Dis*. 2011 Aug;15(8):e510-3. [Texto completo](#) [Resumo](#)
131. Hui DS. Super-spreading events of MERS-CoV infection. *Lancet*. 2016 Sep 3;388(10048):942-3. [Texto completo](#) [Resumo](#)
132. Kotlyar A, Grechukhina O, Chen A, et al. Vertical transmission of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Jul 30 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
133. Sisman J, Jaleel MA, Moreno W, et al. Intrauterine transmission of SARS-COV-2 infection in a preterm infant. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Sep;39(9):e265-e7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
134. Vivanti AJ, Vauloup-Fellous C, Prevot S, et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun*. 2020 Jul 14;11(1):3572. [Texto completo](#) [Resumo](#)
135. Walker KF, O'Donoghue K, Grace N, et al. Maternal transmission of SARS-COV-2 to the neonate, and possible routes for such transmission: a systematic review and critical analysis. *BJOG*. 2020 Jun 12 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
136. Centeno-Tablante E, Medina-Rivera M, Finkelstein JL, et al. Transmission of SARS-CoV-2 through breast milk and breastfeeding: a living systematic review. *Ann N Y Acad Sci*. 2020 Aug 28 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)

137. Groß R, Conzelmann C, Müller JA, et al. Detection of SARS-CoV-2 in human breastmilk. *Lancet*. 2020 Jun 6;395(10239):1757-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
138. Tam PCK, Ly KM, Kernich ML, et al. Detectable severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in human breast milk of a mildly symptomatic patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020 May 30 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
139. Costa S, Posteraro B, Marchetti S, et al. Excretion of Sars-Cov-2 in human breastmilk samples. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Jun 2 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
140. Chambers C, Krogstad P, Bertrand K, et al. Evaluation for SARS-CoV-2 in breast milk from 18 infected women. *JAMA*. 2020 Aug 19 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
141. Salvatore CM, Han JY, Acker KP, et al. Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: an observation cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Jul 23 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
142. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med*. 2020 Mar 19;382(12):1177-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
143. To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020 May;20(5):565-74. [Texto completo](#) [Resumo](#)
144. Yu X, Sun S, Shi Y, et al. SARS-CoV-2 viral load in sputum correlates with risk of COVID-19 progression. *Crit Care*. 2020 Apr 23;24(1):170. [Texto completo](#) [Resumo](#)
145. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020 May;581(7809):465-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
146. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-62. [Texto completo](#) [Resumo](#)
147. Chang, Mo G, Yuan X, et al. Time kinetics of viral clearance and resolution of symptoms in novel coronavirus infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 May 1;201(9):1150-2. [Texto completo](#) [Resumo](#)
148. Yang JR, Deng DT, Wu N, et al. Persistent viral RNA positivity during recovery period of a patient with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2020 Apr 24 [Epub ahead of print]. [Resumo](#)
149. Jiang X, Luo M, Zou Z, et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infected case with viral detection positive in stool but negative in nasopharyngeal samples lasts for 42 days. *J Med Virol*. 2020 Apr 24 [Epub ahead of print]. [Resumo](#)
150. Li J, Zhang L, Liu B, et al. Case report: viral shedding for 60 days in a woman with novel coronavirus disease (COVID-19). *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Jun;102(6):1210-3. [Texto completo](#) [Resumo](#)

151. Sun J, Xiao J, Sun R, et al. Prolonged persistence of SARS-CoV-2 RNA in body fluids. *Emerg Infect Dis.* 2020 May 8;26(8). [Texto completo](#) [Resumo](#)
152. Molina LP, Chow SK, Nickel A, et al. Prolonged detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) RNA in an obstetric patient with antibody seroconversion. *Obstet Gynecol.* 2020 Jul 21 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
153. Noh JY, Yoon JG, Seong H, et al. Asymptomatic infection and atypical manifestations of COVID-19: comparison of viral shedding duration. *J Infect.* 2020 May 20 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
154. Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January – March 2020: retrospective cohort study. *BMJ.* 2020 Apr 21;369:m1443. [Texto completo](#) [Resumo](#)
155. Mancuso P, Venturelli F, Vicentini M, et al. Temporal profile and determinants of viral shedding and of viral clearance confirmation on nasopharyngeal swabs from SARS-CoV-2-positive subjects: a population-based prospective cohort study in Reggio Emilia, Italy. *BMJ Open.* 2020 Sep 2;10(8):e040380. [Texto completo](#) [Resumo](#)
156. Xu K, Chen Y, Yuan J, et al. Factors associated with prolonged viral RNA shedding in patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28;71(15):799-806. [Texto completo](#) [Resumo](#)
157. Widders A, Broom A, Broom J. SARS-CoV-2: the viral shedding vs infectivity dilemma. *Infect Dis Health.* 2020 Aug;25(3):210-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
158. Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020 Mar 27;367(6485):1444-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
159. Chen Y, Guo Y, Pan Y, et al. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020 Feb 17;525(1):135-40. [Texto completo](#) [Resumo](#)
160. Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, et al. Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system: a call for epidemiologic investigations. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 28;71(15):870-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
161. Wu Z, Hu R, Zhang C, et al. Elevation of plasma angiotensin II level is a potential pathogenesis for the critically ill COVID-19 patients. *Crit Care.* 2020 Jun 5;24(1):290. [Texto completo](#) [Resumo](#)
162. Zou X, Chen K, Zou J, et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020 Apr;14(2):185-92. [Texto completo](#) [Resumo](#)
163. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. *JAMA.* 2020 May 20;323(23):2427-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
164. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271-80. [Texto completo](#) [Resumo](#)

165. Bunyavanich S, Grant C, Vicencio A. Racial/ethnic variation in nasal gene expression of transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2). *JAMA*. 2020 Sep 10 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
166. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, et al. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res*. 2020 Feb 10;176:104742. [Resumo](#)
167. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, et al. Post-mortem examination of COVID19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 2020 May 4 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
168. Schaller T, Hirschbühl K, Burkhardt K, et al. Postmortem examination of patients with COVID-19. *JAMA*. 2020 May 21;323(24):2518-20. [Texto completo](#) [Resumo](#)
169. Lax SF, Skok K, Zechner P, et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Ann Intern Med*. 2020 May 14 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
170. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):120-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
171. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med*. 2020 Jul;8(7):681-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
172. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jun 8 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
173. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, et al. Neuropathological features of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jun 12 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
174. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 27 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
175. Dolhnikoff M, Ferreira Ferranti J, de Almeida Monteiro RA, et al. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Aug 20 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
176. Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe*. 2020 Aug 20 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
177. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, et al. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med*. 2020 May 11;9(5): E1417. [Texto completo](#) [Resumo](#)

178. Tibiriçá E, De Lorenzo A. Increased severity of COVID-19 in people with obesity: are we overlooking plausible biological mechanisms? *Obesity* (Silver Spring). 2020 May 13 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
179. Bermejo-Martin JF, Almansa R, Torres A, et al. COVID-19 as a cardiovascular disease: the potential role of chronic endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res*. 2020 Aug 1;116(10):e132-3. [Texto completo](#) [Resumo](#)
180. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2020 Aug;7(8):e575-82. [Texto completo](#) [Resumo](#)
181. Maier CL, Truong AD, Auld SC, et al. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? *Lancet*. 2020 Jun 6;395(10239):1758-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
182. van der Made CI, Simons A, Schuurs-Hoeijmakers J, et al. Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19. *JAMA*. 2020 Jul 24;324(7):1-11. [Texto completo](#) [Resumo](#)
183. World Health Organization. Public health surveillance for COVID-19: interim guidance. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
184. Shen N, Zhu Y, Wang X, et al. Characteristics and diagnosis rate of 5,630 subjects receiving SARS-CoV-2 nucleic acid tests from Wuhan, China. *JCI Insight*. 2020 May 21;5(10):e137662. [Texto completo](#) [Resumo](#)
185. de Lusignan S, Dorward J, Correa A, et al. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2020 May 15 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
186. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): older adults. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
187. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): people who are at higher risk for severe illness. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
188. Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina F, et al. The effect of age on mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis with 611,583 subjects. *J Am Med Dir Assoc*. 2020 Jul;21(7):915-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
189. Burki T. England and Wales see 20 000 excess deaths in care homes. *Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1602. [Texto completo](#) [Resumo](#)
190. Iacobucci G. Covid-19: Nearly half of care homes in northeast England have had an outbreak. *BMJ*. 2020 May 20;369:m2041. [Texto completo](#) [Resumo](#)
191. Graham N, Junghans C, Downes R, et al. SARS-CoV-2 infection, clinical features and outcome of COVID-19 in United Kingdom nursing homes. *J Infect*. 2020 Sep;81(3):411-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)

192. Ortolan A, Lorenzin M, Felicetti M, et al. Does gender influence clinical expression and disease outcomes in COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 Aug 12 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
193. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (n=4532). *Ann Oncol*. 2020 Aug;31(8):1040-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
194. Zeng F, Dai C, Cai P, et al. A comparison study of SARS-CoV-2 IgG antibody between male and female COVID-19 patients: a possible reason underlying different outcome between sex. *J Med Virol*. 2020 May 8 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
195. Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*. 2020 Aug 19 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#)
196. Raisi-Estabragh Z, McCracken C, Bethell MS, et al. Greater risk of severe COVID-19 in Black, Asian and Minority Ethnic populations is not explained by cardiometabolic, socioeconomic or behavioural factors, or by 25(OH)-vitamin D status: study of 1326 cases from the UK Biobank. *J Public Health (Oxf)*. 2020 Aug 18;42(3):451-60. [Texto completo](#) [Resumo](#)
197. Hull SA, Williams C, Ashworth M, et al. Prevalence of suspected COVID-19 infection in patients from ethnic minority populations: a cross-sectional study in primary care. *Br J Gen Pract*. 2020 Sep 7 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
198. Alaa AM, Qian Z, Rashbass J, et al. Ethnicity and outcomes of COVID-19 patients in England. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
199. Harrison EM, Docherty AB, Barr B, et al; SSRN. Ethnicity and outcomes from COVID-19: the ISARIC CCP-UK prospective observational cohort study of hospitalised patients. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
200. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 in racial and ethnic minority groups. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
201. Yehia BR, Winegar A, Fogel R, et al. Association of race with mortality among patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19) at 92 US hospitals. *JAMA Netw Open*. 2020 Aug 3;3(8):e2018039. [Texto completo](#) [Resumo](#)
202. Wortham JM, Lee JT, Althomsons S, et al. Characteristics of persons who died with COVID-19: United States, February 12 – May 18, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jul 17;69(28):923-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
203. Liu H, Chen S, Liu M, et al. Comorbid chronic diseases are strongly correlated with disease severity among COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Aging Dis*. 2020 May 9;11(3):668-78. [Texto completo](#) [Resumo](#)
204. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): people with certain medical conditions. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)



205. Centers for Disease Control and Prevention. COVIDView: a weekly surveillance summary of US COVID-19 activity. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
206. Mahumud RA, Kamara JK, Renzaho AMN. The epidemiological burden of and overall distribution of chronic comorbidities in coronavirus disease-2019 among 202,005 infected patients: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Infection*. 2020 Aug 19;1-21. [Texto completo](#) [Resumo](#)
207. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance: United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jun 19;69(24):759-65. [Texto completo](#) [Resumo](#)
208. Adams ML, Katz DL, Grandpre J. Updated estimates of chronic conditions affecting risk for complications from coronavirus disease, United States. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jul 3;26(9). [Texto completo](#) [Resumo](#)
209. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus disease 2019 in children: United States, February 12 - April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 10;69(14):422-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
210. DeBiasi RL, Song X, Delaney M, et al. Severe COVID-19 in children and young adults in the Washington, DC metropolitan region. *J Pediatr*. 2020 Aug;223:199-203. [Texto completo](#) [Resumo](#)
211. Adams SH, Park MJ, Schaub JP, et al. Medical vulnerability of young adults to severe COVID-19 illness: data from the National Health Interview Survey. *J Adolesc Health*. 2020 Jul 9;67(3):362-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
212. Aggarwal G, Cheruiyot I, Aggarwal S, et al. Association of cardiovascular disease with coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity: a meta-analysis. *Curr Probl Cardiol*. 2020 Apr 28:100617. [Texto completo](#) [Resumo](#)
213. Pranata R, Lim MA, Huang I, et al. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2020 Apr-Jun;21(2):1470320320926899. [Texto completo](#) [Resumo](#)
214. Zhang J, Wu J, Sun X, et al. Associations of hypertension with the severity and fatality of SARS-CoV-2 infection: a meta-analysis. *Epidemiol Infect*. 2020 May 28;:1-19. [Resumo](#)
215. Hussain S, Baxi H, Chand Jamali M, et al. Burden of diabetes mellitus and its impact on COVID-19 patients: a meta-analysis of real-world evidence. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Aug 20;14(6):1595-602. [Texto completo](#) [Resumo](#)
216. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Apr 17;14(4):395-403. [Texto completo](#) [Resumo](#)
217. Seigle J, Platt J, Cromer SJ, et al. Diabetes as a risk factor for poor early outcomes in patients hospitalized with COVID-19. *Diabetes Care*. 2020 Aug 26 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)

218. Chen Y, Yang D, Cheng B, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication. *Diabetes Care*. 2020 Jul;43(7):1399-407. [Texto completo](#) [Resumo](#)
219. Holman N, Knighton P, Kar P, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Aug 13 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
220. Pal R, Banerjee M, Yadav U, et al. Clinical profile and outcomes in COVID-19 patients with diabetic ketoacidosis: a systematic review of literature. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Aug 18;14(6):1563-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
221. Agarwal S, Schechter C, Southern W, et al. Preadmission diabetes-specific risk factors for mortality in hospitalized patients with diabetes and coronavirus disease 2019. *Diabetes Care*. 2020 Aug 7 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
222. Coppelli A, Giannarelli R, Aragona M, et al. Hyperglycemia at hospital admission is associated with severity of the prognosis in patients hospitalized for COVID-19: the Pisa COVID-19 study. *Diabetes Care*. 2020 Aug 11 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
223. Lee MH, Wong C, Ng CH, et al. Effects of hyperglycaemia on complications of COVID-19: a meta-analysis of observational studies. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Sep 1 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
224. Barron E, Bakhai C, Kar P, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Aug 13 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
225. Li H, Tian S, Chen T, et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab*. 2020 May 29 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
226. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, et al. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Sep;8(9):782-92. [Texto completo](#) [Resumo](#)
227. Halpin DMG, Faner R, Sibila O, et al. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir Med*. 2020 May;8(5):436-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
228. Centre for Evidence-Based Medicine; Hartmann-Boyce J, Otunla A, Drake J, et al. Asthma and COVID-19: risks and management considerations. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
229. Lippi G, Henry BM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir Med*. 2020 Jun;167:105941. [Texto completo](#) [Resumo](#)
230. Lieberman-Cribbin W, Rapp J, Alpert N, et al. The impact of asthma on mortality in COVID-19 patients. *Chest*. 2020 Jun 6 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)

231. Zhu Z, Hasegawa K, Ma B, et al. Association of asthma and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Aug;146(2):327-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
232. Grandbastien M, Piotin A, Godet J, et al. SARS-CoV-2 pneumonia in hospitalized asthmatic patients did not induce severe exacerbation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Jun 27 [Epub ahead of print]. [Resumo](#)
233. Broadhurst R, Peterson R, Wisnivesky JP, et al. Asthma in COVID-19 hospitalizations: an overestimated risk factor? *Ann Am Thorac Soc*. 2020 Aug 31 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
234. Castro-Rodriguez JA, Forno E. Asthma and COVID-19 in children: a systematic review and call for data. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Jun 18 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
235. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Renal complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2020 Jul 10;:1-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
236. Yu J Ouyang W, Chua ML, et al. SARS-CoV-2 transmission in patients with cancer at a tertiary care hospital in Wuhan, China. *JAMA Oncol*. 2020 Mar 25;6(7):1108-10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
237. Tian Y, Qiu X, Wang C, et al. Cancer associates with risk and severe events of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2020 Jul 19 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
238. Ofori-Asenso R, Ogundipe O, Agyeman AA, et al. Cancer is associated with severe disease in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Ecancermedalscience*. 2020 May 18;14:1047. [Texto completo](#) [Resumo](#)
239. Tian J, Yuan X, Xiao J, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol*. 2020 May 29;21(7):893-903. [Texto completo](#) [Resumo](#)
240. Giannakoulis VG, Papoutsis E, Siempos II. Effect of cancer on clinical outcomes of patients with COVID-19: a meta-analysis of patient data. *JCO Glob Oncol*. 2020 Jun;6:799-808. [Texto completo](#) [Resumo](#)
241. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *Lancet Haematol*. 2020 Aug 13 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
242. Lee LYW, Cazier JB, Starkey T, et al. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2020 Aug 24 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
243. Salunke AA, Nandy K, Pathak SK, et al. Impact of COVID -19 in cancer patients on severity of disease and fatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Jul 28;14(5):1431-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)

244. Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-COV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak. *Cancer Discov.* 2020 Jun;10(6):783-91. [Texto completo](#) [Resumo](#)
245. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet.* 2020 Jun 20;395(10241):1907-18. [Texto completo](#) [Resumo](#)
246. Lee LYW, Cazier JB, Starkey T, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *Lancet.* 2020 Jun 20;395(10241):1919-26. [Texto completo](#) [Resumo](#)
247. Yang K, Sheng Y, Huang C, et al. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2020 May 29;21(7):904-13. [Texto completo](#) [Resumo](#)
248. Boulad F, Kamboj M, Bouvier N, et al. COVID-19 in children with cancer in New York City. *JAMA Oncol.* 2020 May 13 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
249. Afshar ZM, Dayani M, Naderi M, et al. Fatality rate of COVID-19 in patients with malignancies: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020 Aug;81(2):e114-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
250. Popkin BM, Du S, Green WD, et al. Individuals with obesity and COVID-19: a global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev.* 2020 Aug 26 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
251. Caussy C, Pattou F, Wallet F, et al. Prevalence of obesity among adult inpatients with COVID-19 in France. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Jul;8(7):562-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
252. Tartof SY, Qian L, Hong V, et al. Obesity and mortality among patients diagnosed with COVID-19: results from an integrated health care organization. *Ann Intern Med.* 2020 Aug 12 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
253. Savasi VM, Parisi F, Patanè L, et al. Clinical findings and disease severity in hospitalized pregnant women with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol.* 2020 Aug;136(2):252-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
254. Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, et al. Epidemiology, clinical features, and disease severity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a children's hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr.* 2020 Jun 3:e202430. [Texto completo](#) [Resumo](#)
255. Panepinto JA, Brandow A, Mucalo L, et al. Coronavirus disease among persons with sickle cell disease, United States, March 20 – May 21, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020 Jul 8;26(10). [Texto completo](#) [Resumo](#)
256. Hussain FA, Njoku FU, Saraf SL, et al. COVID-19 infection in patients with sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2020 Jun;189(5):851-2. [Texto completo](#) [Resumo](#)

257. Nur E, Gaartman AE, van Tuijn CFJ, et al. Vaso-occlusive crisis and acute chest syndrome in sickle cell disease due to 2019 novel coronavirus disease (COVID-19). *Am J Hematol.* 2020 Jun;95(6):725-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
258. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initial report from the US epicenter. *Am J Transplant.* 2020 Jul;20(7):1800-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
259. Zhu L, Gong N, Liu B, et al. Coronavirus disease 2019 pneumonia in immunosuppressed renal transplant recipients: a summary of 10 confirmed cases in Wuhan, China. *Eur Urol.* 2020 Jun;77(6):748-54. [Texto completo](#) [Resumo](#)
260. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, et al. Covid-19 and kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2020 Jun 18;382(25):2475-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
261. Columbia University Kidney Transplant Program. Early description of coronavirus 2019 disease in kidney transplant recipients in New York. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Jun;31(6):1150-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
262. Banerjee D, Popoola J, Shah S, et al. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 2020 Jun;97(6):1076-82. [Texto completo](#) [Resumo](#)
263. Latif F, Farr MA, Clerkin KJ, et al. Characteristics and outcomes of recipients of heart transplant with coronavirus disease 2019. *JAMA Cardiol.* 2020 May 13 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
264. Fraser J, Mousley J, Testro A, et al. Clinical presentation, treatment, and mortality rate in liver transplant recipients with coronavirus disease 2019: a systematic review and quantitative analysis. *Transplant Proc.* 2020 Jul 30 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
265. Reddy RK, Charles WN, Sklavounos A, et al. The effect of smoking on COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Aug 4 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
266. Cai G, Bossé Y, Xiao F, et al. Tobacco smoking increases the lung gene expression of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Jun 15;201(12):1557-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
267. World Health Organization. Smoking and COVID-19: scientific brief. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
268. Patel U, Malik P, Shah D, et al. Pre-existing cerebrovascular disease and poor outcomes of COVID-19 hospitalized patients: a meta-analysis. *J Neurol.* 2020 Aug 8 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
269. Kovalic AJ, Satapathy SK, Thuluvath PJ. Prevalence of chronic liver disease in patients with COVID-19 and their clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int.* 2020 Jul 28 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)

270. Iavarone M, D'Ambrosio R, Soria A, et al. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. *J Hepatol*. 2020 Jun 8 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
271. Hariyanto TI, Kurniawan A. Dyslipidemia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Aug 1;14(5):1463-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
272. Ji D, Qin E, Xu J, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: a retrospective study. *J Hepatol*. 2020 Apr 8;73(2):451-3. [Texto completo](#) [Resumo](#)
273. Sharma P, Kumar A. Metabolic dysfunction associated fatty liver disease increases risk of severe Covid-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Jun 10;14(5):825-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
274. Targher G, Mantovani A, Byrne CD, et al. Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores. *Gut*. 2020 Aug;69(8):1545-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
275. Zhou YJ, Zheng KI, Wang XB, et al. Younger patients with MAFLD are at increased risk of severe COVID-19 illness: a multicenter preliminary analysis. *J Hepatol*. 2020 Sep;73(3):719-21. [Texto completo](#) [Resumo](#)
276. Doglietto F, Vezzoli M, Gheza F, et al. Factors associated with surgical mortality and complications among patients with and without coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA Surg*. 2020 Jun 12 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
277. Lei S, Jiang F, Su W, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EClinicalMedicine*. 2020 Apr 5:100331. [Texto completo](#) [Resumo](#)
278. COVIDSurg Collaborative. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *Lancet*. 2020 Jul 4;396(10243):27-38. [Texto completo](#) [Resumo](#)
279. Singh S, Khan A, Chowdhry M, et al. Risk of severe COVID-19 in patients with inflammatory bowel disease in United States: a multicenter research network study. *Gastroenterology*. 2020 Jun 6 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
280. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jul;79(7):859-66. [Texto completo](#) [Resumo](#)
281. Centre for Evidence-Based Medicine; Hoang U, Jones NR. Is there an association between exposure to air pollution and severity of COVID-19 infection? 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
282. Copat C, Cristaldi A, Fiore M, et al. The role of air pollution (PM and NO<sub>2</sub>) in COVID-19 spread and lethality: A systematic review. *Environ Res*. 2020 Aug 24;191:110129. [Texto completo](#) [Resumo](#)
283. Frontera A, Cianfanelli L, Vlachos K, et al. Severe air pollution links to higher mortality in COVID-19 patients: the "double-hit" hypothesis. *J Infect*. 2020 Aug;81(2):255-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)

284. Ogen Y. Assessing nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>) levels as a contributing factor to coronavirus (COVID-19) fatality. *Sci Total Environ*. 2020 Apr 11;726:138605. [Texto completo](#) [Resumo](#)
285. Wu X, Nethery RC, Sabath BM, et al; medRxiv. Exposure to air pollution and COVID-19 mortality in the United States: a nationwide cross-sectional study. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
286. Sajadi MM, Habibzadeh P, Vintzileos A, et al. Temperature, humidity, and latitude analysis to estimate potential spread and seasonality of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open*. 2020 Jun 1;3(6):e2011834. [Texto completo](#) [Resumo](#)
287. Centre for Evidence-Based Medicine; Spencer EA, Brassey J, Jefferson T, et al. Environmental weather conditions and influence on transmission of SARS-CoV-2. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
288. Yao Y, Pan J, Liu Z, et al. No association of COVID-19 transmission with temperature or UV radiation in Chinese cities. *Eur Respir J*. 2020 May 7;55(5):2000517. [Texto completo](#) [Resumo](#)
289. Baker RE, Yang W, Vecchi GA, et al. Susceptible supply limits the role of climate in the early SARS-CoV-2 pandemic. *Science*. 2020 Jul 17;369(6501):315-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
290. Sehra ST, Saliccioli JD, Wiebe DJ, et al. Maximum daily temperature, precipitation, ultra-violet light and rates of transmission of SARS-Cov-2 in the United States. *Clin Infect Dis*. 2020 May 30 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
291. Centre for Evidence-Based Medicine; Heneghan C, Jefferson T. Effect of latitude on COVID-19. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
292. Whittemore PB. COVID-19 fatalities, latitude, sunlight, and vitamin D. *Am J Infect Control*. 2020 Jun 26 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
293. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, et al. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA Netw Open*. 2020 Sep 1;3(9):e2019722. [Texto completo](#) [Resumo](#)
294. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, et al. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *FEBS J*. 2020 Jul 23 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
295. Lau FH, Majumder R, Torabi R, et al; medRxiv. Vitamin D insufficiency is prevalent in severe COVID-19. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
296. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, et al. Editorial: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North supports vitamin D as a factor determining severity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 Jun;51(12):1434-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
297. Panarese A, Shahini E. Letter: Covid-19, and vitamin D. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020 May;51(10):993-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)

298. Garg M, Al-Ani A, Mitchell H, et al. Editorial: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North – supports vitamin D as a factor determining severity. Authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Jun;51(12):1438-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
299. Marik PE, Kory P, Varon J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? *Med Drug Discov.* 2020 Apr 29;100041. [Texto completo](#) [Resumo](#)
300. Goldstein MR, Poland GA, Graeber CW. Are certain drugs associated with enhanced mortality in COVID-19? *QJM.* 2020 Jul 1;113(7):509-10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
301. Mackey K, King VJ, Gurley S, et al. Risks and impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin-receptor blockers on SARS-CoV-2 infection in adults: a living systematic review. *Ann Intern Med.* 2020 Aug 4;173(3):195-203. [Texto completo](#) [Resumo](#)
302. Mackey K, Kansagara D, Vela K. Update alert 3: risks and impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin-receptor blockers on SARS-CoV-2 infection in adults. *Ann Intern Med.* 2020 Aug 26 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
303. Chan CK, Huang YS, Liao HW, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risks of SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2020 Sep 1 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
304. Hippisley-Cox J, Young D, Coupland C, et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people. *Heart.* 2020 Jul 31 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
305. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid evidence summary: angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) or angiotensin receptor blockers (ARBs) in people with or at risk of COVID-19. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
306. American Heart Association; Heart Failure Society of America; American College of Cardiology. Patients taking ACE-i and ARBs who contract COVID-19 should continue treatment, unless otherwise advised by their physician. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
307. European Society of Cardiology Council on Hypertension. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
308. British Cardiovascular Society; British Society for Heart Failure. BSH & BCS joint statement on ACEi or ARB in relation to COVID-19. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
309. Kow CS, Hasan SS. Meta-analysis of effect of statins in patients with COVID-19. *Am J Cardiol.* 2020 Aug 12 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
310. Zhang XJ, Qin JJ, Cheng X, et al. In-hospital use of statins is associated with a reduced risk of mortality among individuals with COVID-19. *Cell Metab.* 2020 Aug 4;32(2):176-87. [Texto completo](#) [Resumo](#)



311. Almarino CV, Chey WD, Spiegel BMR. Increased risk of COVID-19 among users of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2020 Aug 25 [Epub ahead of print]. [Resumo](#)
312. Lee SW, Ha EK, Yeniova AÖ, et al. Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching. *Gut*. 2020 Jul 30 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
313. Costenaro P, Minotti C, Barbieri E, et al. SARS-CoV-2 infection in people living with HIV: a systematic review. *Rev Med Virol*. 2020 Sep 1:e2155. [Texto completo](#) [Resumo](#)
314. Emmi G, Bettioli A, Mattioli I, et al. SARS-CoV-2 infection among patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2020 Jul;19(7):102575. [Texto completo](#) [Resumo](#)
315. Favalli EG, Gerosa M, Murgio A, et al. Are patients with systemic lupus erythematosus at increased risk for COVID-19? *Ann Rheum Dis*. 2020 May 25 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
316. Zhong J, Shen G, Yang H, et al. COVID-19 in patients with rheumatic disease in Hubei province, China: a multicentre retrospective observational study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Jul 3 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
317. Liu M, Gao Y, Zhang Y, et al. The association between severe or dead COVID-19 and autoimmune disease: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020 Sep;81(3):e93-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
318. Fredi M, Cavazzana I, Moschetti L, et al. COVID-19 in patients with rheumatic diseases in northern Italy: a single-centre observational and case-control study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Sep;2(9):e549-56. [Texto completo](#) [Resumo](#)
319. Louapre C, Collongues N, Stankoff B, et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 and multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2020 Jun 26 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
320. Aziz M, Fatima R, Haghbin H, et al. The incidence and outcomes of COVID-19 in IBD patients: a rapid review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2020 Jul 3 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
321. Pourali F, Afshari M, Alizadeh-Navaei R, et al. Relationship between blood group and risk of infection and death in COVID-19: a live meta-analysis. *New Microbes New Infect*. 2020 Aug 11:100743. [Texto completo](#) [Resumo](#)
322. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, et al. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. *N Engl J Med*. 2020 Jun 17 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
323. Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. *Virus Res*. 2020 May 13;285:198018. [Texto completo](#) [Resumo](#)
324. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*. 2020 May 19 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)

325. Gu S, Chen Y, Wu Z, et al. Alterations of the gut microbiota in patients with COVID-19 or H1N1 influenza. *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 4 [Epub ahead of print]. [Resumo](#)
326. World Health Organization. Infection prevention and control during health care when coronavirus disease (COVID-19) is suspected or confirmed. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
327. Liu M, Cheng SZ, Xu KW, et al. Use of personal protective equipment against coronavirus disease 2019 by healthcare professionals in Wuhan, China: cross sectional study. *BMJ*. 2020 Jun 10;369:m2195. [Texto completo](#) [Resumo](#)
328. Centre for Evidence-Based Medicine; Greenhalgh T, Chan XH, Khunti K, et al. What is the efficacy of standard face masks compared to respirator masks in preventing COVID-type respiratory illnesses in primary care staff? 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
329. Razai MS, Doerholt K, Ladhani S, et al. Coronavirus disease 2019 (covid-19): a guide for UK GPs. *BMJ*. 2020 Mar 5;368:m800. [Texto completo](#) [Resumo](#)
330. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
331. Centers for Disease Control and Prevention. How to protect yourself and others. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
332. Centre for Evidence-Based Medicine; Heneghan C, Jefferson T. COVID-19 evidence is lacking for 2 meter distancing. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
333. Feng S, Shen C, Xia N, et al. Rational use of face masks in the COVID-19 pandemic. *Lancet Respir Med*. 2020 May;8(5):434-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
334. Mahase E. Covid-19: what is the evidence for cloth masks? *BMJ*. 2020 Apr 7;369:m1422. [Texto completo](#) [Resumo](#)
335. Chou R, Dana T, Jungbauer R, et al. Masks for prevention of respiratory virus infections, including SARS-CoV-2, in health care and community settings: a living rapid review. *Ann Intern Med*. 2020 Jul 20 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
336. World Health Organization. Advice on the use of masks for children in the community in the context of COVID-19. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
337. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendation regarding the use of cloth face coverings, especially in areas of significant community-based transmission. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
338. Lazzarino AI, Steptoe A, Hamer M, et al. Covid-19: important potential side effects of wearing face masks that we should bear in mind. *BMJ*. 2020 May 21;369:m2003. [Texto completo](#) [Resumo](#)
339. MacIntyre CR, Seale H, Dung TC, et al. A cluster randomised trial of cloth masks compared with medical masks in healthcare workers. *BMJ Open*. 2015 Apr 22;5(4):e006577. [Texto completo](#) [Resumo](#)

340. Chughtai AA, Seale H, Macintyre CR. Effectiveness of cloth masks for protection against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Emerg Infect Dis.* 2020 Jul 8;26(10). [Texto completo](#) [Resumo](#)
341. Centers for Disease Control and Prevention. Serious adverse health events associated with methanol-based hand sanitizers. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
342. Mahmood A, Eqan M, Pervez S, et al. COVID-19 and frequent use of hand sanitizers; human health and environmental hazards by exposure pathways. *Sci Total Environ.* 2020 Jun 27;742:140561. [Texto completo](#) [Resumo](#)
343. Quilty BJ, Clifford S, CMMID nCoV working group2, et al. Effectiveness of airport screening at detecting travellers infected with novel coronavirus (2019-nCoV). *Eurosurveillance.* 2020 Feb;25(5). [Texto completo](#)
344. Hoehl S, Berger A, Kortenbusch M, et al. Evidence of SARS-CoV-2 infection in returning travelers from Wuhan, China. *N Engl J Med.* 2020 Mar 26;382(13):1278-80. [Texto completo](#) [Resumo](#)
345. Kakimoto K, Kamiya H, Yamagishi T, et al. Initial investigation of transmission of COVID-19 among crew members during quarantine of a cruise ship: Yokohama, Japan, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Mar 20;69(11):312-3. [Texto completo](#) [Resumo](#)
346. Mahase E. China coronavirus: what do we know so far? *BMJ.* 2020 Jan 24;368:m308. [Texto completo](#) [Resumo](#)
347. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet.* 2020 Mar 14;395(10227):912-20. [Texto completo](#) [Resumo](#)
348. Nussbaumer-Streit B, Mayr V, Dobrescu AI, et al. Quarantine alone or in combination with other public health measures to control COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Apr 8; (4):CD013574. [Texto completo](#) [Resumo](#)
349. Centre for Evidence-Based Medicine; Mahtani KR, Heneghan C, Aronson JK. What is the evidence for social distancing during global pandemics? 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
350. Lewnard JA, Lo NC. Scientific and ethical basis for social-distancing interventions against COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020 Jun;20(6):631-3. [Texto completo](#) [Resumo](#)
351. Koo JR, Cook AR, Park M, et al. Interventions to mitigate early spread of SARS-CoV-2 in Singapore: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* 2020 Jun;20(6):678-88. [Texto completo](#) [Resumo](#)
352. Public Health England. Guidance on shielding and protecting people who are clinically extremely vulnerable from COVID-19. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
353. Mahase E. Covid-19: what do we know so far about a vaccine? *BMJ.* 2020 Apr 27;369:m1679. [Texto completo](#)
354. Burki TK. The Russian vaccine for COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2020 Sep 4 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)

355. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020 Sep 3 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
356. Padron-Regalado E. Vaccines for SARS-CoV-2: lessons from other coronavirus strains. *Infect Dis Ther*. 2020 Apr 23;:1-20. [Texto completo](#) [Resumo](#)
357. Hotez PJ, Corry DB, Bottazzi ME. COVID-19 vaccine design: the Janus face of immune enhancement. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun;20(6):347-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
358. Callaway E. Coronavirus vaccine trials have delivered their first results - but their promise is still unclear. *Nature*. 2020 May;581(7809):363-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
359. Zhu FC, Li YH, Guan XH, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet*. 2020 Jun 13;395(10240):1845-54. [Texto completo](#) [Resumo](#)
360. Zhu FC, Guan XH, Li YH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020 Jul 20 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
361. van Doremalen N, Lambe T, Spencer A, et al. ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques. *bioRxiv*. 2020 May 13 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
362. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020 Jul 20;:;. [Texto completo](#) [Resumo](#)
363. AstraZeneca. Statement on AstraZeneca Oxford SARS-CoV-2 vaccine, AZD1222, COVID-19 vaccine trials temporary pause. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
364. AstraZeneca. COVID-19 vaccine AZD1222 clinical trials resumed in the UK. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
365. Gao Q, Bao L, Mao H, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*. 2020 Jul 3;369(6499):77-81. [Texto completo](#) [Resumo](#)
366. Xia S, Duan K, Zhang Y, et al. Effect of an inactivated vaccine against SARS-CoV-2 on safety and immunogenicity outcomes: interim analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA*. 2020 Aug 13 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
367. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2: preliminary report. *N Engl J Med*. 2020 Jul 14 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
368. Keech C, Albert G, Cho I, et al. Phase 1–2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. 2020 Sep 2 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)

369. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, et al; medRxiv. The incidence and outcomes of COVID-19 in IBD patients: a rapid review and meta-analysis phase 1/2 study to describe the safety and immunogenicity of a COVID-19 RNA vaccine candidate (BNT162b1) in adults 18 to 55 years of age: interim report. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
370. US Food and Drug Administration. Development and licensure of vaccines to prevent COVID-19. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
371. World Health Organization. "Immunity passports" in the context of COVID-19. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
372. Kofler N, Baylis F. Ten reasons why immunity passports are a bad idea. *Nature*. 2020 May;581(7809):379-81. [Texto completo](#) [Resumo](#)
373. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking is associated with COVID-19 progression: a meta-analysis. *Nicotine Tob Res*. 2020 May 13 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
374. Department of Health and Social Care. Everyone in the United Kingdom with symptoms now eligible for coronavirus tests. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
375. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jul 7; (7):CD013665. [Texto completo](#) [Resumo](#)
376. World Health Organization. Diagnostic testing for SARS-CoV-2. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
377. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M, et al. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2020 Jul;179(7):1029-46. [Texto completo](#) [Resumo](#)
378. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
379. British Society of Thoracic Imaging. Thoracic imaging in COVID-19 infection: guidance for the reporting radiologist - version 2. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
380. Yang BY, Barnard LM, Emert JM, et al. Clinical characteristics of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) receiving emergency medical services in King County, Washington. *JAMA Netw Open*. 2020 Jul 1;3(7):e2014549. [Texto completo](#) [Resumo](#)
381. Sommer P, Lukovic E, Fagley E, et al. Initial clinical impressions of the critical care of COVID-19 patients in Seattle, New York City, and Chicago. *Anesth Analg*. 2020 Jul;131(1):55-60. [Texto completo](#) [Resumo](#)
382. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11;382(24):2372-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)

383. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1,420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med*. 2020 Apr 30 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
384. Matar R, Alrahmani L, Monzer N, et al. Clinical presentation and outcomes of pregnant women with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 23 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
385. Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020 Sep 1;370:m3320. [Texto completo](#) [Resumo](#)
386. Lechien JR, Chetrit A, Chekkoury-Idrissi Y, et al. Parotitis-like symptoms associated with COVID-19, France, March-April 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jun 3;26(9). [Texto completo](#) [Resumo](#)
387. Martín Carreras-Presas C, Amaro Sánchez J, López-Sánchez AF, et al. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral Dis*. 2020 May 5 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
388. Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, et al. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1610. [Texto completo](#) [Resumo](#)
389. Wambier CG, Vaño-Galván S, McCoy J, et al. Androgenetic alopecia present in the majority of hospitalized COVID-19 patients: the "Gabrin sign". *J Am Acad Dermatol*. 2020 May 21;83(2):680-2. [Texto completo](#) [Resumo](#)
390. Davis B, Rothrock AN, Swetland S, et al. Viral and atypical respiratory co-infections in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2020 Jun 19 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
391. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, et al. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020 May 27 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
392. Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Jul 22 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
393. Gayam V, Konala VM, Naramala S, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes of patients coinfecting with COVID-19 and *Mycoplasma pneumoniae* in the USA. *J Med Virol*. 2020 May 25 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
394. Ding Q, Lu P, Fan Y, et al. The clinical characteristics of pneumonia patients co-infected with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020 Mar 20 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
395. Cuadrado-Payán E, Montagud-Marrahi E, Torres-Elorza M, et al. SARS-CoV-2 and influenza virus co-infection. *Lancet*. 2020 May 16;395(10236):e84. [Texto completo](#) [Resumo](#)

396. Cui X, Zhao Z, Zhang T, et al. A systematic review and meta-analysis of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Med Virol*. 2020 Aug 6 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
397. Li Y, Wang H, Wang F, et al. Comparison of hospitalized patients with pneumonia caused by COVID-19 and influenza A in children under 5 years. *Int J Infect Dis*. 2020 Jun 11;98:80-3. [Texto completo](#) [Resumo](#)
398. Cook J, Harman K, Zoica B, et al. Horizontal transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 to a premature infant: multiple organ injury and association with markers of inflammation. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Jul;4(7):548-51. [Texto completo](#) [Resumo](#)
399. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr*. 2020 May 11 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
400. Williams N, Radia T, Harman K, et al. COVID-19 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review of critically unwell children and the association with underlying comorbidities. *Eur J Pediatr*. 2020 Sep 10 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
401. Lorenz N, Treptow A, Schmidt S, et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in a newborn presenting with encephalitic symptoms. *Pediatr Infect Dis J*. 2020 Aug;39(8):e212. [Resumo](#)
402. Chacón-Aguilar R, Osorio-Cámara JM, Sanjurjo-Jimenez I, et al. COVID-19: fever syndrome and neurological symptoms in a neonate. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2020 Apr 27;92(6):373-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
403. Sinelli MT, Paterlini G, Citterio M, et al. Early neonatal SARS-CoV-2 infection manifesting with hypoxemia requiring respiratory support. *Pediatrics*. 2020 Jul;146(1):e20201121. [Texto completo](#) [Resumo](#)
404. Xia W, Shao J, Guo Y, et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: different points from adults. *Pediatr Pulmonol*. 2020 May;55(5):1169-74. [Texto completo](#) [Resumo](#)
405. Ikeuchi K, Saito M, Yamamoto S, et al. Relative bradycardia in patients with mild-to-moderate coronavirus disease, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jul 1;26(10). [Texto completo](#) [Resumo](#)
406. Xie J, Tong Z, Guan X, et al. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Med*. 2020 May;46(5):837-40. [Texto completo](#) [Resumo](#)
407. Royal College of Physicians. NEWS2 and deterioration in COVID-19. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
408. Li LQ, Huang T, Wang YQ, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Jun;92(6):577-83. [Texto completo](#) [Resumo](#)
409. Zhu J, Zhong Z, Ji P, et al. Clinicopathological characteristics of 8697 patients with COVID-19 in China: a meta-analysis. *Fam Med Community Health*. 2020 Apr;8(2). [Texto completo](#) [Resumo](#)

410. Zhang ZL, Hou YL, Li DT, et al. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2020 May 23;1-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
411. Wu H, Zhu H, Yuan C, et al. Clinical and immune features of hospitalized pediatric patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *JAMA Netw Open*. 2020 Jun 1;3(6):e2010895. [Texto completo](#) [Resumo](#)
412. Henry BM, Benoit SW, de Oliveira MHS, et al. Laboratory abnormalities in children with mild and severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis and review. *Clin Biochem*. 2020 Jul;81:1-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
413. Kronbichler A, Kresse D, Yoon S, et al. Asymptomatic patients as a source of COVID-19 infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 Jun 17 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
414. Public Health England. COVID-19: investigation and initial clinical management of possible cases. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
415. Centers for Disease Control and Prevention. Overview of testing for SARS-CoV-2 (COVID-19). 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
416. Azzi L, Carcano G, Gianfagna F, et al. Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. *J Infect*. 2020 Apr 13 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
417. Williams E, Bond K, Zhang B, et al. Saliva as a non-invasive specimen for detection of SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol*. 2020 Apr 21 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
418. Caulley L, Corsten M, Eapen L, et al. Salivary detection of COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020 Aug 28 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
419. Wyllie AL, Fournier J, Casanovas-Massana A, et al. Saliva or nasopharyngeal swab specimens for detection of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 Aug 28 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
420. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidelines for collecting, handling, and testing clinical specimens for COVID-19. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
421. Wu X, Cai Y, Huang X, et al. Co-infection with SARS-CoV-2 and influenza A virus in patient with pneumonia, China. *Emerg Infect Dis*. 2020 Mar 11;26(6). [Texto completo](#) [Resumo](#)
422. Centre for Evidence-Based Medicine; Jefferson T, Heneghan C, Spencer EA, et al. Are you infectious if you have a positive PCR test result for COVID-19? 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
423. Jefferson T, Spencer E, Brassey J, et al; medRxiv. Viral cultures for COVID-19 infectivity assessment: systematic review. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
424. Floriano I, Silvinato A, Bernardo WM, et al. Accuracy of the polymerase chain reaction (PCR) test in the diagnosis of acute respiratory syndrome due to coronavirus: a systematic review and meta-analysis. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2020 Jul;66(7):880-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)



425. Watson J, Whiting PF, Brush JE. Interpreting a covid-19 test result. *BMJ*. 2020 May 12;369:m1808. [Texto completo](#) [Resumo](#)
426. Public Health Laboratory Network. PHLN statement on nucleic acid test false positive results for SARS-CoV-2. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
427. US Food and Drug Administration. CDC 2019-novel coronavirus (2019-nCoV) real-time RT-PCR diagnostic panel. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
428. Australian Government Department of Health. COVID-19 testing in Australia: information for health professionals. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
429. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, et al. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction–based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. *Ann Intern Med*. 2020 May 13 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
430. Watson J, Richter A, Deeks J. Testing for SARS-CoV-2 antibodies. *BMJ*. 2020 Sep 8;370:m3325. [Texto completo](#) [Resumo](#)
431. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidelines for COVID-19 antibody testing. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
432. Infectious Diseases Society of America. Infectious Diseases Society of America guidelines on the diagnosis of COVID-19: serologic testing. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
433. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jun;26(6):845-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
434. Qu J, Wu C, Li X, et al. Profile of IgG and IgM antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 27 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
435. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, et al. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jun 25;(6):CD013652. [Texto completo](#) [Resumo](#)
436. World Health Organization. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
437. Lisboa Bastos M, Tavaziva G, Abidi SK, et al. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020 Jul 1;370:m2516. [Texto completo](#) [Resumo](#)
438. World Health Organization. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection using rapid immunoassays. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
439. Poon LC, Yang H, Kapur A, et al. Global interim guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) during pregnancy and puerperium from FIGO and allied partners: information for healthcare professionals. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)

440. Song F, Shi N, Shan F, et al. Emerging coronavirus 2019-nCoV pneumonia. *Radiology*. 2020 Feb 6:200274. [Texto completo](#) [Resumo](#)
441. World Health Organization. Use of chest imaging in COVID-19. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
442. Tavare AN, Braddy A, Brill S, et al. Managing high clinical suspicion COVID-19 inpatients with negative RT-PCR: a pragmatic and limited role for thoracic CT. *Thorax*. 2020 Jul;75(7):537-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
443. American College of Radiology. ACR recommendations for the use of chest radiography and computed tomography (CT) for suspected COVID-19 infection. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
444. Sun P, Qie S, Liu Z, et al. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: a single arm meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Jun;92(6):612-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
445. Li Z, Yi Y, Luo X, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol*. 2020 Feb 27 [Epub ahead of print]. [Resumo](#)
446. Tsikala Vafea M, Atalla E, Kalligeros M, et al. Chest CT findings in asymptomatic cases with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol*. 2020 Aug 12 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
447. Yang W, Cao Q, Qin L, et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): a multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect*. 2020 Apr;80(4):388-93. [Texto completo](#) [Resumo](#)
448. Long C, Xu H, Shen Q, et al. Diagnosis of the coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *Eur J Radiol*. 2020 Mar 25;126:108961. [Texto completo](#) [Resumo](#)
449. Ojha V, Mani A, Pandey NN, et al. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. *Eur Radiol*. 2020 May 30 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
450. Zhao D, Yao F, Wang L, et al. A comparative study on the clinical features of COVID-19 pneumonia to other pneumonias. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 12 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
451. Kumar J, Meena J, Yadav A, et al. Radiological findings of COVID-19 in children: a systematic review and meta-analysis. *J Trop Pediatr*. 2020 Jul 21 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
452. Park GS, Ku K, Baek SH, et al. Development of reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assays targeting severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *J Mol Diagn*. 2020 Jun;22(6):729-35. [Texto completo](#) [Resumo](#)
453. Baek YH, Um J, Antigua KJC, et al. Development of a reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification as a rapid early-detection method for novel SARS-CoV-2. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Apr 20:1-31. [Texto completo](#) [Resumo](#)

454. Lu R, Wu X, Wan Z, et al. A novel reverse transcription loop-mediated isothermal amplification method for rapid detection of SARS-CoV-2. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 18;21(8). [Texto completo](#) [Resumo](#)
455. Mohamed MFH, Al-Shokri S, Yousaf Z, et al. Frequency of abnormalities detected by point-of-care lung ultrasound in symptomatic COVID-19 patients: systematic review and meta-analysis. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Jun 2 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
456. Moro F, Buonsenso D, Moruzzi MC, et al. How to perform lung ultrasound in pregnant women with suspected COVID-19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 May;55(5):593-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
457. Denina M, Scolfaro C, Silvestro E, et al. Lung ultrasound in children with COVID-19. *Pediatrics*. 2020 Jul;146(1):e20201157. [Texto completo](#) [Resumo](#)
458. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, et al. The prevalence of symptoms in 24,410 adults infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): a systematic review and meta-analysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS One*. 2020 Jun 23;15(6):e0234765. [Texto completo](#) [Resumo](#)
459. Agyeman AA, Chin KL, Landersdorfer CB, et al. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2020 Aug;95(8):1621-31. [Texto completo](#) [Resumo](#)
460. Eliezer M, Hautefort C, Hamel AL, et al. Sudden and complete olfactory loss function as a possible symptom of COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Apr 8 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
461. Boscolo-Rizzo P, Borsetto D, Fabbris C, et al. Evolution of altered sense of smell or taste in patients with mildly symptomatic COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Jul 2 [Epub ahead of print]. [Resumo](#)
462. Tariq R, Saha S, Furqan F, et al. Prevalence and mortality of COVID-19 patients with gastrointestinal symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2020 Aug;95(8):1632-48. [Texto completo](#) [Resumo](#)
463. Chen A, Agarwal A, Ravindran N, et al. Are gastrointestinal symptoms specific for COVID-19 infection? A prospective case-control study from the United States. *Gastroenterology*. 2020 May 15 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
464. Guotao L, Xingpeng Z, Zhihui D, et al. SARS-CoV-2 infection presenting with hematochezia. *Med Mal Infect*. 2020 May;50(3):293-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
465. Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med*. 2020 Jun 4;382(23):2268-70. [Texto completo](#) [Resumo](#)
466. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020 Mar 26;368:m1091. [Texto completo](#) [Resumo](#)

467. Inomata T, Kitazawa K, Kuno T, et al. Clinical and prodromal ocular symptoms in coronavirus disease: a systematic review and meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020 Aug 3;61(10):29. [Texto completo](#) [Resumo](#)
468. Ma N, Li P, Wang X, et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of children with laboratory-confirmed COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020 Aug 26 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
469. Bandhala Rajan M, Kumar-M P, Bhardwaj A. The trend of cutaneous lesions during COVID-19 pandemic: lessons from a meta-analysis and systematic review. *Int J Dermatol*. 2020 Sep 16 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
470. Bataille V, Visconti A, Rossi R, et al; medRxiv. Diagnostic value of skin manifestation of SARS-CoV-2 infection. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
471. Casey K, Iteen A, Nicolini R, et al. COVID-19 pneumonia with hemoptysis: acute segmental pulmonary emboli associated with novel coronavirus infection. *Am J Emerg Med*. 2020 Jul;38(7):1544. [Texto completo](#) [Resumo](#)
472. Centers for Disease Control and Prevention. CDC's diagnostic multiplex assay for flu and COVID-19 and supplies. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
473. Danwang C, Endomba FT, Nkeck JR, et al. A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biomark Res*. 2020 Aug 31;8:37. [Texto completo](#) [Resumo](#)
474. Huang W, Berube J, McNamara M, et al. Lymphocyte subset counts in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Cytometry A*. 2020 Jun 15 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
475. Chen W, Li Z, Yang B, et al. Delayed-phase thrombocytopenia in patients of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Br J Haematol*. 2020 May 26 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
476. Chen D, Li X, Song Q, et al. Assessment of hypokalemia and clinical characteristics in patients with coronavirus disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA Netw Open*. 2020 Jun 1;3(6):e2011122. [Texto completo](#) [Resumo](#)
477. Liu J, Han P, Wu J, et al. Prevalence and predictive value of hypocalcemia in severe COVID-19 patients. *J Infect Public Health*. 2020 Jun 22 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
478. Ceriello A. Hyperglycemia and the worse prognosis of COVID-19: why a fast blood glucose control should be mandatory. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Apr 29;163:108186. [Texto completo](#) [Resumo](#)
479. Bode B, Garrett V, Messler J, et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. 2020 May 9:1932296820924469. [Texto completo](#) [Resumo](#)
480. Iacobellis G, Penaherrera CA, Bermudez LE, et al. Admission hyperglycemia and radiological findings of SARS-CoV2 in patients with and without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 May 1;164:108185. [Texto completo](#) [Resumo](#)

481. Shah S, Shah K, Patel SB, et al. Elevated D-dimer levels are associated with increased risk of mortality in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Cardiol Rev.* 2020 Jul 2 [Epub ahead of print]. [Resumo](#)
482. Leonard-Lorant I, Delabranche X, Severac F, et al. Acute pulmonary embolism in COVID-19 patients on CT angiography and relationship to D-dimer levels. *Radiology.* 2020 Apr 23:201561. [Texto completo](#) [Resumo](#)
483. Mucha SR, Dugar S, McCrae K, et al. Coagulopathy in COVID-19. *Cleve Clin J Med.* 2020 May 14 [Epub ahead of print]. [Resumo](#)
484. Han H, Xie L, Liu R, et al. Analysis of heart injury laboratory parameters in 273 COVID-19 patients in one hospital in Wuhan, China. *J Med Virol.* 2020 Mar 31 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
485. Aboughdir M, Kirwin T, Abdul Khader A, et al. Prognostic value of cardiovascular biomarkers in COVID-19: a review. *Viruses.* 2020 May 11;12(5). [Texto completo](#) [Resumo](#)
486. Soraya GV, Ulhaq ZS. Interleukin-6 levels in children developing SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Neonatol.* 2020 May 4 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
487. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
488. Metlay JP, Waterer GW. Treatment of community-acquired pneumonia during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Ann Intern Med.* 2020 May 7 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
489. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1033-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
490. Fu J, Huang PP, Zhang S, et al. The value of serum amyloid A for predicting the severity and recovery of COVID-19. *Exp Ther Med.* 2020 Oct;20(4):3571-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
491. Kim H, Hong H, Yoon SH. Diagnostic performance of CT and reverse transcriptase-polymerase chain reaction for coronavirus disease 2019: a meta-analysis. *Radiology.* 2020 Apr 17:201343. [Texto completo](#) [Resumo](#)
492. Lv M, Wang M, Yang N, et al. Chest computed tomography for the diagnosis of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a rapid review and meta-analysis. *Ann Transl Med.* 2020 May;8(10):622. [Texto completo](#) [Resumo](#)
493. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology.* 2020 Feb 26:200642. [Texto completo](#) [Resumo](#)
494. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing suspected or confirmed pneumonia in adults in the community. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)

495. Centre for Evidence-Based Medicine; Heneghan C, Pluddemann A, Mahtani KR. Differentiating viral from bacterial pneumonia. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
496. Hani C, Trieu NH, Saab I, et al. COVID-19 pneumonia: a review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagn Interv Imaging*. 2020 May;101(5):263-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
497. Solomon DA, Sherman AC, Kanjilal S. Influenza in the COVID-19 era. *JAMA*. 2020 Aug 14 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
498. Song X, Delaney M, Shah RK, et al. Comparison of clinical features of COVID-19 vs seasonal influenza A and B in US children. *JAMA Netw Open*. 2020 Sep 1;3(9):e2020495. [Texto completo](#) [Resumo](#)
499. Beltrán-Corbellini Á, Chico-García JL, Martínez-Poles J, et al. Acute-onset smell and taste disorders in the context of Covid-19: a pilot multicenter PCR-based case-control study. *Eur J Neurol*. 2020 Apr 22 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
500. Liu M, Zeng W, Wen Y, et al. COVID-19 pneumonia: CT findings of 122 patients and differentiation from influenza pneumonia. *Eur Radiol*. 2020 May 12 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
501. Yin Z, Kang Z, Yang D, et al. A comparison of clinical and chest CT findings in patients with influenza A (H1N1) virus infection and coronavirus disease (COVID-19). *AJR Am J Roentgenol*. 2020 May 26:1-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
502. Luo Y, Yuan X, Xue Y, et al. Using the diagnostic model based on routine laboratory tests to distinguish patients infected with SARS-CoV-2 from those infected with influenza virus. *Int J Infect Dis*. 2020 May 1;95:436-40. [Texto completo](#) [Resumo](#)
503. Zarei F, Reza J, Sefidbakht S, et al. Aspiration pneumonia or COVID-19 infection: a diagnostic challenge. *Acad Radiol*. 2020 May 3 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
504. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: delivery of systemic anticancer treatments. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
505. World Health Organization. Home care for patients with suspected or confirmed COVID-19 and management of their contacts. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
506. World Health Organization. Updated WHO recommendations for international traffic in relation to COVID-19 outbreak. February 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
507. Arima Y, Shimada T, Suzuki M, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection among returnees to Japan from Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020 Apr 10;26(7). [Texto completo](#) [Resumo](#)
508. Kwon KT, Ko JH, Shin H, et al. Drive-through screening center for COVID-19: a safe and efficient screening system against massive community outbreak. *J Korean Med Sci*. 2020 Mar 23;35(11):e123. [Texto completo](#) [Resumo](#)

509. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Don't rely on temperature screening products for detection of coronavirus (COVID-19), says MHRA. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
510. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: critical care in adults. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
511. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing symptoms (including at the end of life) in the community. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
512. World Health Organization. Corticosteroids for COVID-19. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
513. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020 May 22;369:m1966. [Texto completo](#) [Resumo](#)
514. Kilaru AS, Lee K, Snider CK, et al. Return hospital admissions among 1419 covid-19 patients discharged from five US emergency departments. *Acad Emerg Med*. 2020 Aug 27 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
515. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Jun 25 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
516. Abate SM, Ahmed Ali S, Mantfardo B, et al. Rate of intensive care unit admission and outcomes among patients with coronavirus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Jul 10;15(7):e0235653. [Texto completo](#) [Resumo](#)
517. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region: case series. *N Engl J Med*. 2020 Mar 30 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
518. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ*. 2020 May 29;369:m1996. [Texto completo](#) [Resumo](#)
519. Centers for Disease Control and Prevention. Discontinuation of isolation for persons with COVID-19 not in healthcare settings. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
520. Public Health England. Guidance for stepdown of infection control precautions and discharging COVID-19 patients. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
521. European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
522. US Food and Drug Administration. FDA advises patients on use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for COVID-19. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
523. Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19. *BMJ*. 2020 Mar 27;368:m1185. [Texto completo](#) [Resumo](#)

524. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; Commission on Human Medicines. Commission on Human Medicines advice on ibuprofen and coronavirus (COVID-19). 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
525. World Health Organization. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in patients with COVID-19. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
526. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid evidence summary: acute use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for people with or at risk of COVID-19. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
527. Abuelgasim H, Albury C, Lee J. Effectiveness of honey for symptomatic relief in upper respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med*. 2020 Aug 18 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
528. Whitcroft KL, Hummel T. Olfactory dysfunction in COVID-19: diagnosis and management. *JAMA*. 2020 May 20 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
529. Centers for Disease Control and Prevention. Discontinuation of transmission-based precautions and disposition of patients with COVID-19 in healthcare settings (interim guidance). 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
530. Hewitt J, Carter B, Vilches-Moraga A, et al. The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): a multicentre, European, observational cohort study. *Lancet Public Health*. 2020 Jun 30 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
531. Centre for Evidence-Based Medicine; Allsop M, Ziegler L, Fu Y, et al. Is oxygen an effective treatment option to alleviate the symptoms of breathlessness for patients dying with COVID-19 and what are the potential harms? 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
532. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020 May;46(5):854-87. [Texto completo](#) [Resumo](#)
533. NHS England. Clinical guide for the optimal use of oxygen therapy during the coronavirus pandemic. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
534. Dondorp AM, Hayat M, Aryal D, et al. Respiratory support in novel coronavirus disease (COVID-19) patients, with a focus on resource-limited settings. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Apr 21 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
535. Caputo ND, Strayer RJ, Levitan R. Early self-proning in awake, non-intubated patients in the emergency department: a single ED's experience during the COVID-19 pandemic. *Acad Emerg Med*. 2020 May;27(5):375-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
536. Ng Z, Tay WC, Ho CHB. Awake prone positioning for non-intubated oxygen dependent COVID-19 pneumonia patients. *Eur Respir J*. 2020 May 26 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)



537. Golestani-Eraghi M, Mahmoodpoor A. Early application of prone position for management of Covid-19 patients. *J Clin Anesth.* 2020 May 26;66:109917. [Texto completo](#) [Resumo](#)
538. Thompson AE, Ranard BL, Wei Y, et al. Prone positioning in awake, nonintubated patients with COVID-19 hypoxemic respiratory failure. *JAMA Intern Med.* 2020 Jun 17 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
539. Coppo A, Bellani G, Winterton D, et al. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2020 Jun 19 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
540. Mojoli F, Mongodi S, Orlando A, et al. Our recommendations for acute management of COVID-19. *Crit Care.* 2020 May 8;24(1):207. [Texto completo](#) [Resumo](#)
541. Centre for Evidence-Based Medicine; Jones L, Candy B, Roberts N, et al. How can healthcare workers adapt non-pharmacological treatment – whilst maintaining safety – when treating people with COVID-19 and delirium? 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
542. Public Health England. Mouth care for hospitalised patients with confirmed or suspected COVID-19. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
543. Barnes GD, Burnett A, Allen A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the Anticoagulation Forum. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 May 21 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
544. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2020 Jun 2 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
545. American Society Of Hematology. COVID-19 and VTE/anticoagulation: frequently asked questions. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
546. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Apr 15 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
547. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E, et al. Anticoagulation, mortality, bleeding and pathology among patients hospitalized with COVID-19: a single health system study. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Aug 24 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
548. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA.* 2020 Sep 2 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
549. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2020 Jul 30;370:m2980. [Texto completo](#) [Resumo](#)

550. Bhimraj A, Morgan RL, Hirsch Shumaker A, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19 infection. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
551. Canelli R, Connor CW, Gonzalez M, et al. Barrier enclosure during endotracheal intubation. *N Engl J Med*. 2020 May 14;382(20):1957-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
552. Matava CT, Yu J, Denning S. Clear plastic drapes may be effective at limiting aerosolization and droplet spray during extubation: implications for COVID-19. *Can J Anaesth*. 2020 Apr 3 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
553. Lucchini A, Giani M, Isgrò S, et al. The "helmet bundle" in COVID-19 patients undergoing non invasive ventilation. *Intensive Crit Care Nurs*. 2020 Apr 2:102859. [Texto completo](#) [Resumo](#)
554. Adir Y, Segol O, Kompaniets D, et al. Covid19: minimising risk to healthcare workers during aerosol producing respiratory therapy using an innovative constant flow canopy. *Eur Respir J*. 2020 Apr 20 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
555. McEnery T, Gough C, Costello RW. COVID-19: respiratory support outside the intensive care unit. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr 9 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
556. NHS England. Guidance for the role and use of non-invasive respiratory support in adult patients with COVID19 (confirmed or suspected). 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
557. Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion. *Eur Respir J*. 2020 May 14;55(5):2000892. [Texto completo](#) [Resumo](#)
558. Schünemann HJ, Khabsa J, Solo K, et al. Ventilation techniques and risk for transmission of coronavirus disease, including COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020 May 22 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
559. Mahase E. Covid-19: most patients require mechanical ventilation in first 24 hours of critical care. *BMJ*. 2020 Mar 24;368:m1201. [Texto completo](#) [Resumo](#)
560. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 6;395(10239):1763-70. [Texto completo](#) [Resumo](#)
561. NHS England. Clinical guide for the management of critical care for adults with COVID-19 during the coronavirus pandemic. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
562. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, et al. Covid-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 May 15;201(10):1299-300. [Texto completo](#) [Resumo](#)
563. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care*. 2020 Apr 16;24(1):154. [Texto completo](#) [Resumo](#)

564. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020 Apr 14 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
565. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA.* 2020 Apr 24 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
566. Rello J, Storti E, Belliato M, et al. Clinical phenotypes of SARS-CoV-2: implications for clinicians and researchers. *Eur Respir J.* 2020 Apr 27 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
567. Tsolaki V, Siempos I, Magira E, et al. PEEP levels in COVID-19 pneumonia. *Crit Care.* 2020 Jun 6;24(1):303. [Texto completo](#) [Resumo](#)
568. Bos LD, Paulus F, Vlaar APJ, et al. Subphenotyping ARDS in COVID-19 patients: consequences for ventilator management. *Ann Am Thorac Soc.* 2020 May 12 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
569. Jain A, Doyle DJ. Stages or phenotypes? A critical look at COVID-19 pathophysiology. *Intensive Care Med.* 2020 May 18;:1-2. [Texto completo](#) [Resumo](#)
570. Rice TW, Janz DR. In defense of evidence-based medicine for the treatment of COVID-19 ARDS. *Ann Am Thorac Soc.* 2020 Apr 22 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
571. Carsetti A, Damia Paciarini A, Marini B, et al. Prolonged prone position ventilation for SARS-CoV-2 patients is feasible and effective. *Crit Care.* 2020 May 15;24(1):225. [Texto completo](#) [Resumo](#)
572. Pan C, Chen L, Lu C, et al. Lung recruitability in SARS-CoV-2 associated acute respiratory distress syndrome: a single-center, observational study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 May 15;201(10):1294-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
573. Sartini C, Tresoldi M, Scarpellini P, et al. Respiratory parameters in patients with COVID-19 after using noninvasive ventilation in the prone position outside the intensive care unit. *JAMA.* 2020 May 15 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
574. Elharrar X, Trigui Y, Dols AM, et al. Use of prone positioning in nonintubated patients with COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure. *JAMA.* 2020 May 15 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
575. American Thoracic Society; Wilson KC, Chotirmall SH, Bai C, et al. COVID-19: interim guidance on management pending empirical evidence. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
576. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, et al. Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. *Lancet Respir Med.* 2020 May;8(5):518-26. [Texto completo](#) [Resumo](#)
577. NHS England. Clinical guide for extra corporeal membrane oxygenation (ECMO) for respiratory failure in adults during the coronavirus pandemic. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)

578. Zeng Y, Cai Z, Xianyu Y, et al. Prognosis when using extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) for critically ill COVID-19 patients in China: a retrospective case series. *Crit Care*. 2020 Apr 15;24(1):148. [Texto completo](#) [Resumo](#)
579. Jacobs JP, Stammers AH, St Louis J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of severe pulmonary and cardiac compromise in COVID-19: experience with 32 patients. *ASAIO J*. 2020 Apr 17 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
580. Schmidt M, Hajage D, Lebreton G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2020 Aug 13 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
581. Mustafa AK, Alexander PJ, Joshi DJ, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for patients with COVID-19 in severe respiratory failure. *JAMA Surg*. 2020 Aug 11 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
582. Chen L, Jiang H, Zhao Y. Pregnancy with Covid-19: management considerations for care of severe and critically ill cases. *Am J Reprod Immunol*. 2020 Jul 4:e13299. [Texto completo](#) [Resumo](#)
583. Campbell KH, Tornatore JM, Lawrence KE, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 among patients admitted for childbirth in Southern Connecticut. *JAMA*. 2020 May 26 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
584. Fassett MJ, Lurvey LD, Yasumura L, et al. Universal SARS-Cov-2 screening in women admitted for delivery in a large managed care organization. *Am J Perinatol*. 2020 Jul 3 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
585. Bianco A, Buckley AB, Overbey J, et al. Testing of patients and support persons for coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection before scheduled deliveries. *Obstet Gynecol*. 2020 May 19 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
586. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, et al. Universal screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery. *N Engl J Med*. 2020 Apr 13 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
587. American College of Obstetricians and Gynecologists. Novel coronavirus 2019 (COVID-19). 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
588. Favre G, Pomar L, Qi X, et al. Guidelines for pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis*. 2020 Mar 3 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
589. Chen D, Yang H, Cao Y, et al. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020 May;149(2):130-6. [Resumo](#)
590. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy: information for healthcare professionals. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
591. American Academy of Pediatrics. Management of infants born to mothers with suspected or confirmed COVID-19. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)

592. World Health Organization. Breastfeeding and COVID-19. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
593. Centers for Disease Control and Prevention. Evaluation and management considerations for neonates at risk for COVID-19. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
594. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): care for breastfeeding women. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
595. Kalil AC. Treating COVID-19: off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. JAMA Mar 24 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
596. Marzolini C, Battegay M, Sendi P, et al. Prescribing in COVID-19 patients: should we take into account inflammation? Br J Clin Pharmacol. 2020 Aug 20 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
597. US Food and Drug Administration. COVID-19 update: FDA broadens emergency use authorization for veklury (remdesivir) to include all hospitalized patients for treatment of COVID-19. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
598. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19: preliminary report. N Engl J Med. 2020 May 22 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
599. National Institute for Health and Care Excellence. COVID 19 rapid evidence summary: remdesivir for treating hospitalised patients with suspected or confirmed COVID-19. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
600. Jiang Y, Chen D, Cai D, et al. Effectiveness of remdesivir for the treatment of hospitalized Covid-19 persons: a network meta-analysis. J Med Virol. 2020 Aug 19 [Epub ahead of print]. [Resumo](#)
601. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA. 2020 Aug 21 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
602. Dashraath P, Jing Lin Jeslyn W, Mei Xian Karen L, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2020 Jun;222(6):521-31. [Texto completo](#) [Resumo](#)
603. US Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) update: FDA warns of newly discovered potential drug interaction that may reduce effectiveness of a COVID-19 treatment authorized for emergency use. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
604. European Medicines Agency. First COVID-19 treatment recommended for EU authorisation. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
605. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Update: publication of an interim clinical commissioning policy – remdesivir for patients hospitalised with COVID-19 (adults and children aged 12 years and older). 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
606. National Institutes of Health. NIH clinical trial testing remdesivir plus interferon beta-1a for COVID-19 treatment begins. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)

607. US Food and Drug Administration. FDA issues emergency use authorization for convalescent plasma as potential promising COVID-19 treatment, another achievement in administration's fight against pandemic. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
608. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, et al; medRxiv. Effect of convalescent plasma on mortality among hospitalized patients with COVID-19: initial three-month experience. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
609. Sarkar S, Soni KD, Khanna P. Convalescent plasma a clutch at straws in COVID-19 management! A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Aug 10 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
610. Piechotta V, Chai KL, Valk SJ, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jul 10;7:CD013600. [Texto completo](#) [Resumo](#)
611. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020 Mar;30(3):269-71. [Texto completo](#) [Resumo](#)
612. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020 Jun;57:279-83. [Texto completo](#) [Resumo](#)
613. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20:105949. [Texto completo](#) [Resumo](#)
614. Chen Z, Hu J, Zhang Z, et al; medRxiv. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
615. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020 May 14;369:m1849. [Texto completo](#) [Resumo](#)
616. Hernandez AV, Roman YM, Pasupuleti V, et al. Hydroxychloroquine or chloroquine for treatment or prophylaxis of COVID-19: a living systematic review. *Ann Intern Med*. 2020 May 27 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
617. Hernandez AV, Roman YM, Pasupuleti V, et al. Update alert 2: hydroxychloroquine or chloroquine for the treatment or prophylaxis of COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020 Aug 27 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
618. Pathak DSK, Salunke DAA, Thivari DP, et al. No benefit of hydroxychloroquine in COVID-19: results of systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Sep 1;14(6):1673-80. [Texto completo](#) [Resumo](#)
619. Torjesen I. Covid-19: hydroxychloroquine does not benefit hospitalised patients, UK trial finds. *BMJ*. 2020 Jun 8;369:m2263. [Texto completo](#) [Resumo](#)

620. Roden DM, Harrington RA, Poppas A, et al. Considerations for drug interactions on QTc in exploratory COVID-19 (coronavirus disease 2019) treatment. *Circulation*. 2020 Jun 16;141(24):e906-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
621. Kamp TJ, Hamdan MH, January CT. Chloroquine or hydroxychloroquine for COVID-19: is cardiotoxicity a concern? *J Am Heart Assoc*. 2020 May 28:e016887. [Texto completo](#) [Resumo](#)
622. Bessi re F, Rocchia H, Delini re A, et al. Assessment of QT intervals in a case series of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection treated with hydroxychloroquine alone or in combination with azithromycin in an intensive care unit. *JAMA Cardiol*. 2020 May 1 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
623. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 May 1 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
624. Nguyen LS, Dolladille C, Drici MD, et al. Cardiovascular toxicities associated with hydroxychloroquine and azithromycin: an analysis of the World Health Organization pharmacovigilance database. *Circulation*. 2020 May 22 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
625. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020 Mar 3;323(15):1488-94. [Texto completo](#) [Resumo](#)
626. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020 May 7;382(19):1787-99. [Texto completo](#) [Resumo](#)
627. RECOVERY Trial. No clinical benefit from use of lopinavir-ritonavir in hospitalised COVID-19 patients studied in RECOVERY. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
628. World Health Organization. “Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
629. Beyls C, Martin N, Hermida A, et al. Lopinavir-ritonavir treatment for COVID-19 infection in intensive care unit: risk of bradycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2020 Aug;13(8):e008798. [Texto completo](#) [Resumo](#)
630. Jawhara S. Could intravenous immunoglobulin collected from recovered coronavirus patients protect against COVID-19 and strengthen the immune system of new patients? *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 25;21(7). [Texto completo](#) [Resumo](#)
631. Xie Y, Cao S, Li Q, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *J Infect*. 2020 Apr 10 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
632. Zhang J, Yang Y, Yang N, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin for children with severe COVID-19: a rapid review. *Ann Transl Med*. 2020 May;8(10):625. [Texto completo](#) [Resumo](#)

633. Marovich M, Mascola JR, Cohen MS. Monoclonal antibodies for prevention and treatment of COVID-19. *JAMA*. 2020 Jun 15 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
634. Eli Lilly and Company. Lilly announces start of a phase 1 study for its second potential COVID-19 antibody treatment. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
635. Eli Lilly and Company. Lilly begins world's first study of a potential COVID-19 antibody treatment in humans. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
636. Regeneron. Regeneron announces important advances in novel COVID-19 antibody program. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
637. Mahase E. Covid-19: RECOVERY trial will evaluate "antiviral antibody cocktail". *BMJ*. 2020 Sep 15;370:m3584. [Texto completo](#) [Resumo](#)
638. Aziz M, Haghbin H, Sitta EA, et al. Efficacy of tocilizumab in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Sep 12 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
639. Furlow B. COVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19. *Lancet Rheumatol*. 2020 Sep 9 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
640. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Jun;2(6):e325-31. [Texto completo](#) [Resumo](#)
641. Huet T, Beaussier H, Voisin O, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Jul;2(7):e393-400. [Texto completo](#) [Resumo](#)
642. Navarro-Millán I, Sattui SE, Lakhnani A, et al. Use of anakinra to prevent mechanical ventilation in severe COVID-19: a case series. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Jun 30 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
643. National Institute for Health and Care Excellence. COVID 19 rapid evidence summary: anakinra for COVID-19 associated secondary haemophagocytic lymphohistiocytosis. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
644. De Luca G, Cavalli G, Campochiaro C, et al. GM-CSF blockade with mavrilimumab in severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation: a single-centre, prospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Aug;2(8):e465-73. [Texto completo](#) [Resumo](#)
645. Temesgen Z, Assi M, Shweta FNU, et al. GM-CSF neutralization with lenzilumab in severe COVID-19 pneumonia: a case-control study. *Mayo Clin Proc*. 2020 Aug [Epub ahead of print]. [Texto completo](#)
646. Temesgen Z, Assi M, Vergidis P, et al. First clinical use of lenzilumab to neutralize GM-CSF in patients with severe COVID-19 pneumonia. *medRxiv*. 2020 Jun 14 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
647. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: an emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020 Jun;53(3):368-70. [Texto completo](#) [Resumo](#)



648. Cao Y, Wei J, Zou L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul;146(1):137-46. [Texto completo](#) [Resumo](#)
649. Titanji BK, Farley MM, Mehta A, et al. Use of baricitinib in patients with moderate and severe COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 29 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
650. ClinicalTrials.gov. Mesenchymal stem cell treatment for pneumonia patients infected with 2019 novel coronavirus. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
651. Cheng LL, Guan WJ, Duan CY, et al. Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor for patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and lymphopenia: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2020 Sep 10 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
652. Centre for Evidence-Based Medicine; Soliman R, Brassey J, Plüddemann A, et al. Does BCG vaccination protect against acute respiratory infections and COVID-19? A rapid review of current evidence. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
653. World Health Organization. Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination and COVID-19. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
654. Department of Health and Social Care. COVID-19 treatments could be fast-tracked through new national clinical trial initiative. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
655. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020 Mar 4 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
656. ClinicalTrials.gov. Losartan for patients with COVID-19 requiring hospitalization. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
657. ClinicalTrials.gov. Losartan for patients with COVID-19 not requiring hospitalization. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
658. Chinese Clinical Trial Registry. A randomized, open-label, blank-controlled trial for the efficacy and safety of lopinavir-ritonavir and interferon-alpha 2b in hospitalization patients with 2019-nCoV pneumonia (novel coronavirus pneumonia, NCP). 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
659. Chinese Clinical Trial Registry. Clinical study for safety and efficacy of favipiravir in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19). 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
660. Chinese Clinical Trial Registry. Clinical study of arbidol hydrochloride tablets in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19). 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
661. Chinese Clinical Trial Registry. Randomized, open-label, controlled trial for evaluating of the efficacy and safety of baloxavir marboxil, favipiravir, and lopinavir-ritonavir in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) patients. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
662. Zeng YM, Xu XL, He XQ, et al. Comparative effectiveness and safety of ribavirin plus interferon-alpha, lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha and ribavirin plus lopinavir/ritonavir plus interferon-

alpha in patients with mild to moderate novel coronavirus pneumonia. *Chin Med J (Engl)*. 2020 May 5;133(9):1132-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)

663. Li H, Wang YM, Xu JY, et al. Potential antiviral therapeutics for 2019 novel coronavirus [in Chinese]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Mar 12;43(3):170-2. [Resumo](#)
664. Deng L, Li C, Zeng Q, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against corona virus disease 2019: a retrospective cohort study. *J Infect*. 2020 Jul;81(1):e1-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
665. ClinicalTrials.gov. Efficacy and safety of darunavir and cobicistat for treatment of pneumonia caused by 2019-nCoV (DACO-nCoV). 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
666. Synairgen. COVID-19. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
667. CytoDyn Inc. Leronlimab used in seven patients with severe COVID-19 demonstrated promise with two intubated patients in ICU, removed from ICU and extubated with reduced pulmonary inflammation. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
668. Huang D, Yu H, Wang T, et al. Efficacy and safety of umifenovir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Jul 3 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
669. Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020 May 30;395(10238):1695-704. [Texto completo](#) [Resumo](#)
670. University of Oxford. PRINCIPLE trial. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
671. Caly L, Druce JD, Catton MG, et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020 Jun;178:104787. [Texto completo](#) [Resumo](#)
672. Momekov G, Momekova D; medRxiv. Ivermectin as a potential COVID-19 treatment from the pharmacokinetic point of view: antiviral levels are not likely attainable with known dosing regimens. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
673. Boretti A, Banik BK. Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome. *PharmaNutrition*. 2020 Apr 21:100190. [Texto completo](#) [Resumo](#)
674. ClinicalTrials.gov. Vitamin C infusion for the treatment of severe 2019-nCoV infected pneumonia. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
675. Baladia E, Pizarro AB, Ortiz-Muñoz L, et al. Vitamin C for COVID-19: a living systematic review. *Medwave*. 2020 Jul 28;20(6):e7978. [Texto completo](#) [Resumo](#)
676. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020 Apr 2;12(4). [Texto completo](#) [Resumo](#)

677. McCartney DM, Byrne DG. Optimisation of vitamin D status for enhanced immuno-protection against Covid-19. *Ir Med J*. 2020 Apr 3;113(4):58. [Texto completo](#) [Resumo](#)
678. Jakovac H. COVID-19 and vitamin D: is there a link and an opportunity for intervention? *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020 May 1;318(5):E589. [Texto completo](#) [Resumo](#)
679. ClinicalTrials.gov. Vitamin D on prevention and treatment of COVID-19 (COVITD-19). 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
680. ClinicalTrials.gov. COVID-19 and vitamin D supplementation: a multicenter randomized controlled trial of high dose versus standard dose vitamin D3 in high-risk COVID-19 patients (CoVitTrial). 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
681. Centre for Evidence-Based Medicine; Lee J, van Hecke O, Roberts N. Vitamin D: a rapid review of the evidence for treatment or prevention in COVID-19. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
682. Castillo ME, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020 Aug 29;105751. [Texto completo](#) [Resumo](#)
683. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid evidence summary: vitamin D for COVID-19. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
684. Mak JWY, Chan FKL, Ng SC. Probiotics and COVID-19: authors' reply. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Aug;5(8):722-3. [Texto completo](#) [Resumo](#)
685. Yang Y, Islam MS, Wang J, et al. Traditional Chinese medicine in the treatment of patients infected with 2019-new coronavirus (SARS-CoV-2): a review and perspective. *Int J Biol Sci*. 2020 Mar 15;16(10):1708-17. [Texto completo](#) [Resumo](#)
686. Harch PG. Hyperbaric oxygen treatment of novel coronavirus (COVID-19) respiratory failure. *Med Gas Res*. Apr-Jun 2020;10(2):61-2. [Resumo](#)
687. Thibodeaux K, Speyrer M, Raza A, et al. Hyperbaric oxygen therapy in preventing mechanical ventilation in COVID-19 patients: a retrospective case series. *J Wound Care*. 2020 May 1;29(sup5a):S4-8. [Resumo](#)
688. ClinicalTrials.gov. Hyperbaric oxygen for COVID-19 patients. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
689. ClinicalTrials.gov. Safety and efficacy of hyperbaric oxygen for ARDS in patients with COVID-19 (COVID-19-HBO). 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
690. Martel J, Ko YF, Young JD, et al. Could nasal nitric oxide help to mitigate the severity of COVID-19? *Microbes Infect*. 2020 May 6 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
691. ClinicalTrials.gov. Intravenous aviptadil for critical COVID-19 with respiratory failure (COVID-AIV). 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)

692. ClinicalTrials.gov. Inhaled aviptadil for the treatment of non-acute lung injury in COVID-19 (AVINALI). 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
693. van de Veerdonk FL, Kouijzer IJE, de Nooijer AH, et al. Outcomes associated with use of a kinin B2 receptor antagonist among patients with COVID-19. JAMA Netw Open. 2020 Aug 3;3(8):e2017708. [Texto completo](#) [Resumo](#)
694. Vanda Pharmaceuticals Inc. Vanda Pharmaceuticals' interim analysis from ODYSSEY study shows tradipitant may accelerate clinical improvement in patients with COVID-19 pneumonia. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
695. ClinicalTrials.gov. ODYSSEY: a study to investigate the efficacy of tradipitant in treating severe or critical COVID-19 infection. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
696. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) weekly epidemiological updates. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
697. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. Lancet Infect Dis. 2020 Jun;20(6):669-77. [Texto completo](#) [Resumo](#)
698. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients. Nature. 2020 Jul 8 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
699. Centre for Evidence-Based Medicine; Oke J, Heneghan C. Global COVID-19 case fatality rates. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
700. Mahase E. Covid-19: the problems with case counting. BMJ. 2020 Sep 3;370:m3374. [Texto completo](#) [Resumo](#)
701. Centre for Evidence-Based Medicine; Oke J, Heneghan C. Reconciling COVID-19 death data in the UK. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
702. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. JAMA. 2020 Mar 23 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
703. Mahase E. Coronavirus covid-19 has killed more people than SARS and MERS combined, despite lower case fatality rate. BMJ. 2020 Feb 18;368:m641. [Texto completo](#) [Resumo](#)
704. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 pandemic planning scenarios. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
705. Rajgor DD, Lee MH, Archuleta S, et al. The many estimates of the COVID-19 case fatality rate. Lancet Infect Dis. 2020 Jul;20(7):776-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
706. Department of Health and Social Care. UK Biobank COVID-19 antibody study: round 1 results. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)

707. Department of Health & Social Care. REACT-2: real-time assessment of community transmission – prevalence of coronavirus (COVID-19) antibodies in June 2020. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
708. Centers for Disease Control and Prevention. Commercial laboratory seroprevalence survey data. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
709. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet*. 2020 Jul 3 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
710. Perez-Saez J, Lauer SA, Kaiser L, et al. Serology-informed estimates of SARS-CoV-2 infection fatality risk in Geneva, Switzerland. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jul 14 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
711. Shakiba M, Hashemi Nazari SS, Mehrabian F, et al; medRxiv. Seroprevalence of COVID-19 virus infection in Guilan province, Iran. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
712. Erikstrup C, Hother CE, Pedersen OB, et al; medRxiv. Estimation of SARS-CoV-2 infection fatality rate by real-time antibody screening of blood donors. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
713. Los Angeles County Department of Public Health. USC-LA county study: early results of antibody testing suggest number of COVID-19 infections far exceeds number of confirmed cases in Los Angeles County. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
714. Sood N, Simon P, Ebner P, et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2-specific antibodies among adults in Los Angeles County, California, on April 10-11, 2020. *JAMA*. 2020 May 18;323(23):2425-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
715. Bendavid E, Mulaney B, Sood N; medRxiv. COVID-19 antibody seroprevalence in Santa Clara County, California. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
716. Korth J, Wilde W, Dolff S, et al. SARS-CoV-2-specific antibody detection in healthcare workers in Germany with direct contact to COVID-19 patients. *J Clin Virol*. 2020 May 13;104437. [Texto completo](#) [Resumo](#)
717. Gudbjartsson DF, Norddahl GL, Melsted P, et al. Humoral immune response to SARS-CoV-2 in Iceland. *N Engl J Med*. 2020 Sep 1 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
718. Xu X, Sun J, Nie S, et al. Seroprevalence of immunoglobulin M and G antibodies against SARS-CoV-2 in China. *Nat Med*. 2020 Jun 5 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
719. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020 May 14;55(5):2000547. [Texto completo](#) [Resumo](#)
720. Sorbello M, El-Boghdady K, Di Giacinto I, et al. The Italian COVID-19 outbreak: experiences and recommendations from clinical practice. *Anaesthesia*. 2020 Jun;75(6):724-32. [Texto completo](#) [Resumo](#)

721. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020 Apr 6;323(16):1574-81. [Texto completo](#) [Resumo](#)
722. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020 Mar 19;323(16):1612-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
723. McMichael TM, Currie DW, Clark S, et al. Epidemiology of Covid-19 in a long-term care facility in King County, Washington. *N Engl J Med*. 2020 May 21;382(21):2005-11. [Texto completo](#) [Resumo](#)
724. Mehta V, Goel S, Kabarriti R, et al. Case fatality rate of cancer patients with COVID-19 in a New York hospital system. *Cancer Discov*. 2020 Jul;10(7):935-41. [Texto completo](#) [Resumo](#)
725. Bixler D, Miller AD, Mattison CP, et al. SARS-CoV-2–associated deaths among persons aged <21 years: United States, February 12–July 31, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Sep 15 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#)
726. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020 May;46(5):846-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
727. Hasan SS, Capstick T, Ahmed R, et al. Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med*. 2020 Jul 31 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
728. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA*. 2020 Apr 22;323(20):2052-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
729. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al; medRxiv. Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
730. Auld SC, Caridi-Scheible M, Blum JM, et al. ICU and ventilator mortality among critically ill adults with coronavirus disease 2019. *Crit Care Med*. 2020 May 26 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
731. Yang F, Shi S, Zhu J, et al. Analysis of 92 deceased patients with COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Apr 15 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
732. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 May;8(5):475-81. [Texto completo](#) [Resumo](#)
733. Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, et al. Predictors of adverse prognosis in Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2020 Jul 29:e13362. [Texto completo](#) [Resumo](#)

734. Parohan M, Yaghoobi S, Seraji A, et al. Risk factors for mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male*. 2020 Jun 8:1-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
735. Zou X, Li S, Fang M, et al. Acute physiology and chronic health evaluation II score as a predictor of hospital mortality in patients of coronavirus disease 2019. *Crit Care Med*. 2020 May 1;48(8):e657-65. [Texto completo](#) [Resumo](#)
736. Fan G, Tu C, Zhou F, et al. Comparison of severity scores for COVID-19 patients with pneumonia: a retrospective study. *Eur Respir J*. 2020 Jul 16 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
737. Ji D, Zhang D, Xu J, et al. Prediction for progression risk in patients with COVID-19 pneumonia: the CALL score. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 9 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
738. Liang W, Liang H, Ou L, et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020 May 12 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
739. Knight SR, Ho A, Pius R, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol: development and validation of the 4C mortality score. *BMJ*. 2020 Sep 9;370:m3339. [Texto completo](#) [Resumo](#)
740. Mo P, Xing Y, Xiao Y, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 16 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
741. Chen D, Xu W, Lei Z, et al. Recurrence of positive SARS-CoV-2 RNA in COVID-19: a case report. *Int J Infect Dis*. 2020 Mar 5;93:297-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
742. Xing Y, Mo P, Xiao Y, et al. Post-discharge surveillance and positive virus detection in two medical staff recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19), China, January to February 2020. *Euro Surveill*. 2020 Mar;25(10). [Texto completo](#) [Resumo](#)
743. Mattiuzzi C, Henry BM, Sanchis-Gomar F, et al. SARS-CoV-2 recurrent RNA positivity after recovering from coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Acta Biomed*. 2020 Sep 7;91(3):e2020014. [Texto completo](#) [Resumo](#)
744. Arafkas M, Khosrawipour T, Kocbach P, et al. Current meta-analysis does not support the possibility of COVID-19 reinfections. *J Med Virol*. 2020 Sep 8 [Epub ahead of print]. [Resumo](#)
745. Parry J. Covid-19: Hong Kong scientists report first confirmed case of reinfection. *BMJ*. 2020 Aug 26;370:m3340. [Texto completo](#) [Resumo](#)
746. Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, et al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science*. 2020 May 20 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
747. Kirkcaldy RD, King BA, Brooks JT. COVID-19 and postinfection immunity: limited evidence, many remaining questions. *JAMA*. 2020 May 11 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)

748. Ni L, Ye F, Cheng ML, et al. Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. *Immunity*. 2020 Jun 16;52(6):971-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
749. Wu F, Liu M, Wang A, et al. Evaluating the association of clinical characteristics with neutralizing antibody levels in patients who have recovered from mild COVID-19 in Shanghai, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Aug 18 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
750. Long QX, Tang XJ, Shi QL, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. 2020 Jun 18 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
751. Centre for Evidence-Based Medicine; Kernohan A, Calderon M. What are the risk factors and effectiveness of prophylaxis for venous thromboembolism in COVID-19 patients? 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
752. Lu YF, Pan LY, Zhang WW, et al. A meta-analysis of the incidence of venous thromboembolic events and impact of anticoagulation on mortality in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020 Aug 13 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
753. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. 2020 Jul;18(7):1747-51. [Texto completo](#) [Resumo](#)
754. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, et al. Thrombosis in hospitalized patients With COVID-19 in a New York City health system. *JAMA*. 2020 Jul 20 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
755. Levi M, Thachil J, Iba T, et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020 May 11;7(6):e438-40. [Texto completo](#) [Resumo](#)
756. Demelo-Rodríguez P, Cervilla-Muñoz E, Ordieres-Ortega L, et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. *Thromb Res*. 2020 May 13;192:23-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
757. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2020 May 6 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
758. Wang T, Chen R, Liu C, et al. Attention should be paid to venous thromboembolism prophylaxis in the management of COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020 May;7(5):e362-3. [Texto completo](#) [Resumo](#)
759. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):e38. [Texto completo](#) [Resumo](#)
760. Bowles L, Platton S, Yartey N, et al. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 16;383(3):288-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)
761. Galeano-Valle F, Oblitas CM, Ferreiro-Mazón MM, et al. Antiphospholipid antibodies are not elevated in patients with severe COVID-19 pneumonia and venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2020 Aug;192:113-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)



762. Xiao M, Zhang Y, Zhang S, et al. Brief report: anti-phospholipid antibodies in critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Arthritis Rheumatol*. 2020 Jun 30 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
763. Reyes Gil M, Barouqa M, Szymanski J, et al. Assessment of lupus anticoagulant positivity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Netw Open*. 2020 Aug 3;3(8):e2017539. [Texto completo](#) [Resumo](#)
764. van Nieuwkoop C. COVID-19 associated pulmonary thrombosis. *Thromb Res*. 2020 Jul;191:151. [Texto completo](#) [Resumo](#)
765. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, et al. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. 2020 Jul;2(7):e437-45. [Texto completo](#) [Resumo](#)
766. Belen-Apak FB, Sarıalioğlu F. Pulmonary intravascular coagulation in COVID-19: possible pathogenesis and recommendations on anticoagulant/thrombolytic therapy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Aug;50(2):278-80. [Texto completo](#) [Resumo](#)
767. Perini P, Nabulsi B, Massoni CB, et al. Acute limb ischaemia in two young, non-atherosclerotic patients with COVID-19. *Lancet*. 2020 May 16;395(10236):1546. [Texto completo](#) [Resumo](#)
768. Griffin DO, Jensen A, Khan M, et al. Arterial thromboembolic complications in COVID-19 in low-risk patients despite prophylaxis. *Br J Haematol*. 2020 Jul;190(1):e11-3. [Texto completo](#) [Resumo](#)
769. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020 Apr 23;191:9-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)
770. Vulliamy P, Jacob S, Davenport RA. Acute aorto-iliac and mesenteric arterial thromboses as presenting features of COVID-19. *Br J Haematol*. 2020 Jun;189(6):1053-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
771. Hemasian H, Ansari B. First case of Covid-19 presented with cerebral venous thrombosis: a rare and dreaded case. *Rev Neurol (Paris)*. 2020 Jun;176(6):521-3. [Texto completo](#) [Resumo](#)
772. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, et al. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 27 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
773. Sala S, Peretto G, Gramegna M, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J*. 2020 May 14;41(19):1861-2. [Texto completo](#) [Resumo](#)
774. Liu PP, Blet A, Smyth D, et al. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation*. 2020 Jul 7;142(1):68-78. [Texto completo](#) [Resumo](#)
775. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation*. 2020 May 19;141(20):1648-55. [Texto completo](#) [Resumo](#)

776. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, et al. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation*. 2020 Jun 9;141(23):1903-14. [Texto completo](#) [Resumo](#)
777. Zou F, Qian Z, Wang Y, et al. Cardiac injury and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *CJC Open*. 2020 Jun 23 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
778. Sabatino J, De Rosa S, Di Salvo G, et al. Impact of cardiovascular risk profile on COVID-19 outcome: a meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Aug 14;15(8):e0237131. [Texto completo](#) [Resumo](#)
779. Creel-Bulos C, Hockstein M, Amin N, et al. Acute cor pulmonale in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 21;382(21):e70. [Texto completo](#) [Resumo](#)
780. Zeng JH, Liu YX, Yuan J, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights. *Infection*. 2020 Apr 10;1-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
781. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 27;5(7):1-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
782. Hua A, O'Gallagher K, Sado D, et al. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19. *Eur Heart J*. 2020 Jun 7;41(22):2130. [Texto completo](#) [Resumo](#)
783. Meyer P, Degrauwe S, Delden CV, et al. Typical takotsubo syndrome triggered by SARS-CoV-2 infection. *Eur Heart J*. 2020 May 14;41(19):1860. [Texto completo](#) [Resumo](#)
784. Li X, Pan X, Li Y, et al. Cardiac injury associated with severe disease or ICU admission and death in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis and systematic review. *Crit Care*. 2020 Jul 28;24(1):468. [Texto completo](#) [Resumo](#)
785. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 25;5(7):802-10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
786. He XW, Lai JS, Cheng J, et al. Impact of complicated myocardial injury on the clinical outcome of severe or critically ill COVID-19 patients [in Chinese]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020 Mar 15;48(0):E011. [Resumo](#)
787. Santoso A, Pranata R, Wibowo A, et al. Cardiac injury is associated with mortality and critically ill pneumonia in COVID-19: a meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2020 Apr 19 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
788. Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J*. 2020 May 14;41(19):1821-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
789. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: acute myocardial injury. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)

790. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020 May 5 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
791. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, et al. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J*. 2020 May 14;41(19):1798-800. [Texto completo](#) [Resumo](#)
792. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 27 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
793. Fu EL, Janse RJ, de Jong Y, et al. Acute kidney injury and kidney replacement therapy in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Kidney J*. 2020 Sep 2;13(4):550-63. [Texto completo](#) [Resumo](#)
794. Stewart DJ, Hartley JC, Johnson M, et al. Renal dysfunction in hospitalised children with COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Jun 15;4(8):e28-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
795. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: acute kidney injury in hospital. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
796. Farkash EA, Wilson AM, Jentzen JM. Ultrastructural evidence for direct renal infection with SARS-CoV-2. *J Am Soc Nephrol*. 2020 May 5 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
797. Nasr SH, Kopp JB. COVID-19-associated collapsing glomerulopathy: an emerging entity. *Kidney Int Rep*. 2020 May 4;5(6):759-61. [Texto completo](#) [Resumo](#)
798. Gross O, Moerer O, Weber M, et al. COVID-19-associated nephritis: early warning for disease severity and complications? *Lancet*. 2020 May 16;395(10236):e87-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
799. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Hepatic manifestations and complications of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020 Jun 21 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
800. Wijarnpreecha K, Ungprasert P, Panjawan P, et al. COVID-19 and liver injury: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jul 3 [Epub ahead of print]. [Resumo](#)
801. Alqahtani SA, Schattenberg JM. Liver injury in COVID-19: the current evidence. *United European Gastroenterol J*. 2020 Jun;8(5):509-19. [Texto completo](#) [Resumo](#)
802. Wong GL, Wong VW, Thompson A, et al. Management of patients with liver derangement during the COVID-19 pandemic: an Asia-Pacific position statement. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Aug;5(8):776-87. [Texto completo](#) [Resumo](#)
803. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Apr 10;77(6):1-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
804. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOVID registry. *Neurology*. 2020 Jun 1 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)

805. Kandemirli SG, Dogan L, Sarikaya ZT, et al. Brain MRI findings in patients in the intensive care unit with COVID-19 infection. *Radiology*. 2020 May 8;201697. [Texto completo](#) [Resumo](#)
806. Panda PK, Sharawat IK, Panda P, et al. Neurological complications of SARS-CoV-2 infection in children: a systematic review and meta-analysis. *J Trop Pediatr*. 2020 Sep 10 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
807. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020 Jul 2 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
808. Nepal G, Rehrig JH, Shrestha GS, et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review. *Crit Care*. 2020 Jul 13;24(1):421. [Texto completo](#) [Resumo](#)
809. Abdullahi A, Candan SA, Abba MA, et al. Neurological and musculoskeletal features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2020 Jun 26;11:687. [Texto completo](#) [Resumo](#)
810. Restivo DA, Centonze D, Alesina A, et al. Myasthenia gravis associated with SARS-CoV-2 infection. *Ann Intern Med*. 2020 Aug 10 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
811. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, et al. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol*. 2020 Aug 25 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
812. Fridman S, Bullrich MB, Jimenez-Ruiz A, et al. Stroke risk, phenotypes, and death in COVID-19: systematic review and newly reported cases. *Neurology*. 2020 Sep 15 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
813. Ntaios G, Michel P, Georgiopoulos G, et al. Characteristics and outcomes in patients with COVID-19 and acute ischemic stroke: the global COVID-19 stroke registry. *Stroke*. 2020 Jul 9 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
814. Qureshi AI, Abd-Allah F, Alsenani F, et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: report of an international panel. *Int J Stroke*. 2020 Jul;15(5):540-54. [Texto completo](#) [Resumo](#)
815. Lu Y, Li X, Geng D, et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients: an MRI-based 3-month follow-up study. *EClinicalMedicine*. 2020 Aug 3 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
816. COVID Symptom Study. How long does COVID-19 last? 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
817. Mahase E. Covid-19: what do we know about “long covid”? *BMJ*. 2020 Jul 14;370:m2815. [Texto completo](#) [Resumo](#)
818. Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020 Jul 9 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
819. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network: United

- States, March-June 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Jul 31;69(30):993-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
820. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. BMJ. 2020 Aug 11;370:m3026. [Texto completo](#) [Resumo](#)
821. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis. 2020 Mar 13:101623. [Texto completo](#) [Resumo](#)
822. Song JC, Wang G, Zhang W, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. Mil Med Res. 2020 Apr 20;7(1):19. [Texto completo](#) [Resumo](#)
823. Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost. 2020 Apr;18(4):844-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
824. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood. 2020 Jun 4;135(23):2033-40. [Texto completo](#) [Resumo](#)
825. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. J Thromb Haemost. 2020 May;18(5):1023-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
826. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost. 2020 May;18(5):1094-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
827. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'cytokine storm' in COVID-19. J Infect. 2020 Jun;80(6):607-13. [Texto completo](#) [Resumo](#)
828. Wang Z, Yang B, Li Q, et al. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020 Mar 16 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
829. Aziz M, Fatima R, Assaly R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: a meta-analysis. J Med Virol. 2020 Apr 28 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
830. Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. J Clin Invest. 2020 May 1;130(5):2202-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
831. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the experience of clinical immunologists from China. Clin Immunol. 2020 Mar 25:108393. [Texto completo](#) [Resumo](#)
832. Pain CE, Felsenstein S, Cleary G, et al. Novel paediatric presentation of COVID-19 with ARDS and cytokine storm syndrome without respiratory symptoms. Lancet Rheumatol. 2020 May 15;2(7):e376-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)

833. Abrams JY, Godfred-Cato SE, Oster ME, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with SARS-CoV-2: a systematic review. *J Pediatr*. 2020 Aug 5 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
834. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al. COVID-19–associated multisystem inflammatory syndrome in children: United States, March–July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Aug 14;69(32):1074-80. [Texto completo](#) [Resumo](#)
835. Jiang L, Tang K, Levin M, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*. 2020 Aug 17 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
836. Royal College of Paediatrics and Child Health. Guidance: paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
837. Centers for Disease Control and Prevention. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
838. Radia T, Williams N, Agrawal P, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): a systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev*. 2020 Aug 11 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
839. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 Jul 9 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
840. Shulman ST. Pediatric coronavirus disease-2019-associated multisystem inflammatory syndrome. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2020 Jul 13;9(3):285-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
841. Carter MJ, Fish M, Jennings A, et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2020 Aug 18 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
842. Sokolovsky S, Soni P, Hoffman T, et al. COVID-19 associated Kawasaki-like multisystem inflammatory disease in an adult. *Am J Emerg Med*. 2020 Jun 25 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
843. Jones I, Bell LCK, Manson JJ, et al. An adult presentation consistent with PIMS-TS. *Lancet Rheumatol*. 2020 Jul 10 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
844. Shaigany S, Gnirke M, Guttman A, et al. An adult with Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. *Lancet*. 2020 Jul 10 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
845. Dhir SK, Kumar J, Meena J, et al. Clinical features and outcome of SARS-CoV-2 infection in neonates: a systematic review. *J Trop Pediatr*. 2020 Aug 28 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
846. Koehler P, Cornely OA, Böttiger BW, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses*. 2020 Jun;63(6):528-34. [Texto completo](#) [Resumo](#)

847. Blaize M, Mayaux J, Nabet C, et al. Fatal invasive aspergillosis and coronavirus disease in an immunocompetent patient. *Emerg Infect Dis*. 2020 Apr 28;26(7). [Texto completo](#) [Resumo](#)
848. van Arkel ALE, Rijpstra TA, Belderbos HNA, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 May 12 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
849. Alanio A, Dellière S, Fodil S, et al. Prevalence of putative invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2020 Jun;8(6):e48-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
850. Wang J, Yang Q, Zhang P, et al. Clinical characteristics of invasive pulmonary aspergillosis in patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective case series. *Crit Care*. 2020 Jun 5;24(1):299. [Texto completo](#) [Resumo](#)
851. Verweij PE, Gangneux JP, Bassetti M, et al. Diagnosing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. *Lancet Microbe*. 2020 Jun;1(2):e53-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
852. Wang F, Wang H, Fan J, et al. Pancreatic injury patterns in patients with COVID-19 pneumonia. *Gastroenterology*. 2020 Apr 1;159(1):367-70. [Texto completo](#) [Resumo](#)
853. Bruno G, Fabrizio C, Santoro CR, et al. Pancreatic injury in the course of coronavirus disease 2019: a not-so-rare occurrence. *J Med Virol*. 2020 Jun 4 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
854. McNabb-Baltar J, Jin DX, Grover AS, et al. Lipase elevation in patients with COVID-19. *Am J Gastroenterol*. 2020 Jun 3 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
855. Gubatan J, Levitte S, Patel A, et al. Prevalence, risk factors and clinical outcomes of COVID-19 in patients with a history of pancreatitis in Northern California. *Gut*. 2020 Jun 3 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
856. Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M, et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *Br J Haematol*. 2020 Jul;190(1):29-31. [Texto completo](#) [Resumo](#)
857. Bomhof G, Mutsaers PGNJ, Leebeek FWG, et al. COVID-19-associated immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2020 Jul;190(2):e61-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
858. See Tsao H, Chason HM, Fearon DM, et al. Immune thrombocytopenia (ITP) in a SARS-CoV-2-positive pediatric patient. *Pediatrics*. 2020 May [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
859. Tang MW, Nur E, Biemond BJ. Immune thrombocytopenia due to COVID-19 during pregnancy. *Am J Hematol*. 2020 Aug;95(8):E191-2. [Texto completo](#) [Resumo](#)
860. Muller I, Cannavaro D, Dazzi D, et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Jul 30 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
861. Brancatella A, Ricci D, Viola N, et al. Subacute thyroiditis after SARS-CoV-2 infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul 1;105(7):dgaa276. [Texto completo](#) [Resumo](#)

862. Centre for Evidence-Based Medicine; Greenhalgh T, Treadwell J, Burrow R, et al. NEWS (or NEWS2) score when assessing possible COVID-19 patients in primary care? 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
863. NHS England. After-care needs of inpatients recovering from COVID-19. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
864. George PM, Barratt SL, Condliffe R, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. Thorax. 2020 Aug 24 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
865. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for public health professionals managing people with COVID-19 in home care and isolation who have pets or other animals. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
866. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): COVID-19 and animals. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
867. Shi J, Wen Z, Zhong G, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. Science. 2020 May 29;368(6494):1016-20. [Texto completo](#) [Resumo](#)
868. IDEXX Laboratories. Leading veterinary diagnostic company sees no COVID-19 cases in pets. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
869. Newman A, Smith D, Ghai RR, et al. First reported cases of SARS-CoV-2 infection in companion animals: New York, March-April 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Jun 12;69(23):710-3. [Texto completo](#) [Resumo](#)
870. Halfmann PJ, Hatta M, Chiba S, et al. Transmission of SARS-CoV-2 in domestic cats. N Engl J Med. 2020 Aug 6 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
871. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): if you have pets. 2020 [internet publication]. [Texto completo](#)
872. Phelan D, Kim JH, Chung EH. A game plan for the resumption of sport and exercise after coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. JAMA Cardiol. 2020 May 13 [Epub ahead of print]. [Texto completo](#) [Resumo](#)



## Imagens

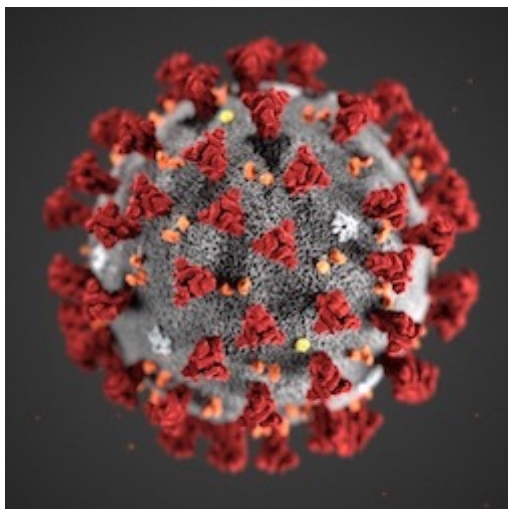


Figura 1: Ilustração mostrando a morfologia ultraestrutural apresentada pela síndrome respiratória aguda grave por coronavírus 2 (SARS-CoV-2) quando observada por microscopia eletrônica.

Centros de Controle e Prevenção de Doenças

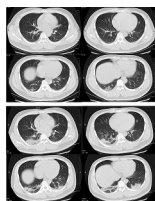


Figura 2: TCs transversas de um homem de 32 anos com opacidade em vidro fosco e condensação do lobo inferior do pulmão direito, próxima à pleura, no dia 1 após o início dos sintomas (figura superior), e opacidade em vidro fosco bilateral e condensação no dia 7 após o início dos sintomas.

Xu XW et al. *BMJ*. 2020;368:m606

thebmj Visual summary

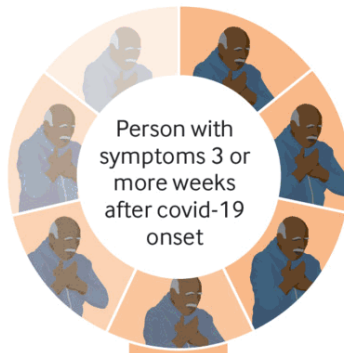
# “Long covid” in primary care

Assessment and initial management of patients with continuing symptoms

Post-acute covid-19 appears to be a multi-system disease, sometimes occurring after a relatively mild acute illness. Clinical management requires a whole-patient perspective. This graphic summarises the assessment and initial management of patients with delayed recovery from an episode of covid-19 that was managed in the community or in a standard hospital ward.

**An uncertain picture**

The long term course of covid-19 is unknown. This graphic presents an approach based on evidence available at the time of publication. However, caution is advised, as patients may present atypically, and new treatments are likely to emerge



**Investigations**

Clinical testing is not always needed, but can help to pinpoint causes of continuing symptoms, and to exclude conditions like pulmonary embolism or myocarditis. Examples are provided below:

**Blood tests**

- Full blood count
- Electrolytes
- Liver and renal function
- Troponin
- C reactive protein
- Creatine kinase
- D-dimer
- Brain natriuretic peptides
- Ferritin – to assess inflammatory and prothrombotic states

**Other investigations**

- Chest x ray
- Urine tests
- 12 lead electrocardiogram

**Managing comorbidities**

Many patients have comorbidities including diabetes, hypertension, kidney disease or ischaemic heart disease. These need to be managed in conjunction with covid-19 treatment. Refer to condition specific guidance, available in the associated article by Greenhalgh and colleagues

**Clinical assessment**

**04**

**Full history**  
From date of first symptom

**Current symptoms**  
Nature and severity

**Examination, for example:**

- Temperature
- Heart rate and rhythm
- Blood pressure
- Respiratory examination
- Functional status
- Pulse oximetry
- Clinical testing (if indicated)

**Social, financial, and cultural support**

Prolonged covid-19 may limit the ability to engage in work and family activities. Patients may have experienced family bereavements as well as job losses and consequent financial stress and food poverty. See the associated article by Greenhalgh and colleagues for a list of external resources to help with these problems

**Safety netting and referral**

The patient should seek medical advice if concerned, for example:

- Worsening breathlessness
- PaO<sub>2</sub> < 96%
- Unexplained chest pain
- New confusion
- Focal weakness

Specialist referral may be indicated, based on clinical findings, for example:

- Respiratory** if suspected pulmonary embolism, severe pneumonia
- Cardiology** if suspected myocardial infarction, pericarditis, myocarditis or new heart failure
- Neurology** if suspected neurovascular or acute neurological event

**Pulmonary rehabilitation** may be indicated if patient has persistent breathlessness following review

**Assess comorbidities**

**Social and financial circumstances**

**Medical management**

- Symptomatic, such as treating fever with paracetamol
- Optimise control of long term conditions
- Listening and empathy
- Consider antibiotics for secondary infection
- Treat specific complications as indicated

**Self management**

- Diet
- Sleep
- Quitting smoking
- Limiting alcohol
- Limiting caffeine
- Daily pulse oximetry
- Attention to general health
- Rest and relaxation
- Self pacing and gradual increase in exercise if tolerated
- Set achievable targets

**Mental health**

**In the consultation:**

- Continuity of care
- Avoid inappropriate medicalisation
- Longer appointments for patients with complex needs (face to face if needed)

**In the community:**

- Community linkworker
- Patient peer support groups
- Attached mental health support service
- Cross-sector partnerships with social care, community services, faith groups

thebmj Read the full article online <https://bit.ly/BMJlong>

© 2020 BMJ Publishing Group Ltd. Disclaimer: This infographic is not a validated clinical decision aid. This information is provided without any representations, conditions, or warranties that it is accurate or up to date. BMJ and its licensors assume no responsibility for any aspect of treatment administered with the aid of this information. Any reliance placed on this information is strictly at the user's own risk. For the full disclaimer wording see BMJ's terms and conditions: <http://www.bmj.com/company/legal-information/>

See more visual summaries <http://www.bmj.com/infographics>

IMAGES

Figura 3: "Covid longa" na atenção primária. Esta monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Sep 18, 2020. BMJ. 2020;370:m3026. As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em [bestpractice.bmj.com](http://bestpractice.bmj.com). A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2020. Todos os direitos reservados.

## Aviso legal

O BMJ Best Practice destina-se a profissionais da área médica licenciados. A BMJ Publishing Group Ltd (BMJ) não defende nem apoia o uso de qualquer medicamento ou terapia contidos nesta publicação, nem diagnóstica pacientes. Como profissional da área médica, são de sua inteira responsabilidade a assistência e o tratamento dos seus pacientes, e você deve usar seu próprio julgamento clínico e sua experiência ao utilizar este produto.

Este documento não tem a pretensão de cobrir todos os métodos diagnósticos, tratamentos, acompanhamentos, medicamentos e contraindicações ou efeitos colaterais possíveis. Além disso, como os padrões e práticas da medicina mudam à medida que são disponibilizados novos dados, você deve consultar várias fontes. Recomendamos que você verifique de maneira independente os diagnósticos, tratamentos e acompanhamentos específicos para verificar se são a opção adequada para seu paciente em sua região. Além disso, em relação aos medicamentos que exigem prescrição médica, você deve consultar a bula do produto, que acompanha cada medicamento, para verificar as condições de uso e identificar quaisquer alterações na dosagem ou contraindicações, principalmente se o medicamento administrado for novo, usado com pouca frequência ou tiver uma faixa terapêutica estrita. Você deve sempre verificar se os medicamentos referenciados estão licenciados para o uso especificado e às doses especificadas na sua região.

As informações incluídas no BMJ Best Practice são fornecidas "na maneira em que se encontram", sem nenhuma declaração, condição ou garantia de serem precisas ou atualizadas. A BMJ, suas licenciadoras ou licenciadas não assumem nenhuma responsabilidade por nenhum aspecto do tratamento administrado a qualquer paciente com o auxílio dessas informações. Nos limites da lei, a BMJ e suas licenciadoras e licenciadas não deverão incorrer em qualquer responsabilização, incluindo, mas não limitada a, responsabilização por eventuais danos decorrentes do conteúdo. São excluídas todas as condições, garantias e outros termos que possam estar implícitos por lei, incluindo, entre outros, garantias de qualidade satisfatória, adequação a um fim específico, uso de assistência e habilidade razoáveis e não violação de direitos de propriedade.

Caso o BMJ Best Practice tenha sido traduzido a outro idioma diferente do inglês, a BMJ não garante a precisão e a confiabilidade das traduções ou do conteúdo fornecido por terceiros (incluindo, mas não limitado a, regulamentos locais, diretrizes clínicas, terminologia, nomes de medicamentos e dosagens de medicamentos). A BMJ não se responsabiliza por erros e omissões decorrentes das traduções e adaptações ou de outras ações. Quando o BMJ Best Practice apresenta nomes de medicamentos, usa apenas a Denominação Comum Internacional (DCI) recomendada. É possível que alguns formulários de medicamentos possam referir-se ao mesmo medicamento com nomes diferentes.

Observe que as formulações e doses recomendadas podem ser diferentes entre os bancos de dados de medicamentos, nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. Deve-se sempre consultar o formulário de medicamentos local para obter informações completas sobre a prescrição.

As recomendações de tratamento presentes no BMJ Best Practice são específicas para cada grupo de pacientes. Recomenda-se cautela ao selecionar o formulário de medicamento, pois algumas recomendações de tratamento destinam-se apenas a adultos, e os links externos para formulários pediátricos não necessariamente recomendam o uso em crianças (e vice-versa). Sempre verifique se você selecionou o formulário de medicamento correto para o seu paciente.

Quando sua versão do BMJ Best Practice não estiver integrada a um formulário de medicamento local, você deve consultar um banco de dados farmacêutico local para obter informações completas sobre o medicamento, incluindo as contraindicações, interações medicamentosas e dosagens alternativas antes de fazer a prescrição.

### Interpretação dos números

Independentemente do idioma do conteúdo, os numerais são exibidos de acordo com o padrão de separador numérico do documento original em inglês. Por exemplo, os números de 4 dígitos não devem incluir vírgula ou ponto; os números de 5 ou mais dígitos devem incluir vírgulas; e os números menores que 1 devem incluir pontos decimais. Consulte a Figura 1 abaixo para ver uma tabela explicativa.

A BMJ não se responsabiliza pela interpretação incorreta de números que estejam em conformidade com o padrão de separador numérico mencionado.

Esta abordagem está de acordo com as orientações do [Bureau Internacional de Pesos e Medidas](#).

### Figura 1 – Padrão numérico do BMJ Best Practice

Numerais de 5 dígitos: 10,000

Numerais de 4 dígitos: 1000

Numerais < 1: 0.25

O conteúdo completo do nosso site e os termos e condições de aplicação podem ser encontrados aqui: [Termos e condições do site](#)

### Contact us

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ  
BMA House  
Tavistock Square  
London  
WC1H 9JR  
UK

# BMJ Best Practice

# Colaboradores:

---

## // Autores:

---

### **Nicholas J. Beeching, MA, BM BCh, FRCP, FRACP, FFTM RCPS (Glasg), FESCMID, DCH, DTM&H**

Consultant and Honorary Senior Lecturer in Infectious Diseases

Royal Liverpool University Hospital and Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, UK

DIVULGAÇÕES: NJB is partially supported by the National Institute of Health Research Health Protection Unit (NIHR HPRU) in Emerging and Zoonotic Infections at University of Liverpool in partnership with Public Health England (PHE), in collaboration with Liverpool School of Tropical Medicine. He is affiliated with Liverpool School of Tropical Medicine. The views expressed are those of the author and not necessarily those of the NHS, the NIHR, the Department of Health, or PHE.

---

### **Tom E. Fletcher, MBE, PhD, MBChB, MRCP, DTM&H**

Senior Clinical Lecturer and Defence Consultant in Infectious Diseases

Royal Liverpool University Hospital and Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, UK

DIVULGAÇÕES: TEF is a consultant/expert panel member to the World Health Organization, and is funded by the UK Surgeon General, the NHS, and Liverpool School of Tropical Medicine. TEF is partially supported by the National Institute of Health Research Health Protection Unit (NIHR HPRU) in Emerging and Zoonotic Infections at University of Liverpool in partnership with Public Health England (PHE), in collaboration with Liverpool School of Tropical Medicine. He is affiliated with Liverpool School of Tropical Medicine. He has received research grants from the Wellcome Trust, Medical Research Council, and the UK Public Health Rapid Support Team (UK-PHRST). The views expressed are those of the author and not necessarily those of the NHS, the NIHR, the Department of Health, or PHE.

---

### **Robert Fowler, MDCM, MS (Epi), FRCP(C)**

H. Barrie Fairley Professor of Critical Care

University Health Network and Interdepartmental Division of Critical Care Medicine, Director, Clinical Epidemiology and Health Care Research, Institute of Health Policy, Management and Evaluation, Dalla Lana School of Public Health, University of Toronto, Chief, Tory Trauma Program, Sunnybrook Hospital, Toronto, Canada

DIVULGAÇÕES: RF declares that he has no competing interests.

## // Colegas revisores:

---

### **William A. Petri, Jr., MD, PhD**

Professor

Division of Infectious Diseases and International Health, University of Virginia, Charlottesville, VA

DIVULGAÇÕES: WAP declares that he has no competing interests.

---

### **Xin Zhang, MD, PhD**

Attending Physician

The Fifth Medical Center of PLA General Hospital, Clinical Division and Research Center of Infectious Disease, Beijing, China

DIVULGAÇÕES: XZ declares that he has no competing interests.

---

### **Ran Nir-Paz, MD**

Associate Professor in Medicine

Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Hadassah Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel

DIVULGAÇÕES: RNP has received research grants from US-Israel Binational Science Foundation, Hebrew University, Rosetrees Trust, and Speedx. He is chair of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Study Group for Mycoplasma and Chlamydia Infections (ESGMAC). RNP is a consultant for and has stocks in eDAS Healthcare. He is also chairperson of the Israeli Society for Infectious Diseases guidelines committee.