

Desafios e recomendações para o cuidado intensivo de adultos críticos com doença de coronavírus 2019 (COVID-19)

Challenges and recommendatios for the intensive care of adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19)

Resumo: A pandemia pela doença de coronavírus 2019 (COVID-19) representa enorme desafio para o sistema de saúde em todo o mundo. Foi nosso objetivo revisar e sintetizar os principais desafios associados ao cuidado intensivo do paciente adulto crítico com COVID-19 e apresentar evidências de recomendações. Trata-se de revisão integrativa de literatura, baseada na experiência de outros países, que tem o potencial de instrumentalizar os profissionais de saúde intensivistas para a prática assistencial ao paciente crítico com COVID-19. Dentre os principais desafios a serem enfrentados pelas equipes de unidades de terapia intensiva (UTI), evidenciados pela literatura, sintetizamos nesse trabalho: a manifestação clínica e diagnóstico para isolamentos rápidos; o manejo da insuficiência respiratória aguda; o papel das terapias medicamentosas reaproveitadas, experimentais e adjuvantes; a prevenção de infecções para pacientes e profissionais; a gestão da mortalidade de pacientes e o gerenciamento da equipe de UTI. O estado atual de conhecimento sobre a COVID-19 é considerado insuficiente e cheio de lacunas, o que configura outro desafio e enseja a necessidade de realização de mais pesquisas clínicas.

Palavras-Chave: COVID-19; Unidade de Terapia Intensiva (UTI); Desafios e Recomendações.

Abstract: A pandemic for coronavirus disease 2019 (COVID-19) represents a huge challenge for the healthcare system worldwide. Our objective was to review and summarize the main challenges associated with the intensive care of adult critical patients with COVID-19 and presented the use of recommendations. It is an integrative literature review, experience from other countries, which has the potential to equip intensive care professionals in Brazil for a care practice for critical patients with COVID-19. Among the main challenges faced by the teams of intensive care units (ICU), evidenced by the literature, synthesized in this work: a clinical manifestation and diagnosis for rapid isolations; the management of acute respiratory failure; the role of reused drug therapies, experiments and adjuvants; the prevention of infections by patients and professionals; managing patient mortality and the management of the ICU team. The current state of knowledge about COVID-19 is considered insufficient and full of gaps, or represents another challenge and leads to the need to conduct different types of clinical research.

Key Words: COVID-19; Intensive Care Unit (ICU); Challenges and Recommendations.

INTRODUÇÃO

Pacientes diagnosticados com a doença de coronavírus (CoV) 2019 (COVID-19) podem evoluir para Síndrome do Acometimento Respiratório Severo (SARS-CoV), com complicações por choque e falência de múltiplos órgãos¹. Esses pacientes necessitam de cuidados intensivos ofertados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), que oferece Ventilação Mecânica (VM), Terapia de Substituição Renal (TSR) e, em casos mais graves, a Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO)^{1,2}.

É nosso objetivo sintetizar os principais desafios associados ao cuidado intensivo do paciente adulto crítico com COVID-19 e apresentar evidências de recomendações. Trata-se de revisão integrativa de literatura, baseada na experiência de outros países, que tem o potencial de instrumentalizar os profissionais de saúde intensivistas para a prática assistencial ao paciente crítico com COVID-19.

COVID-19 é o nome dado a doença causada pelo SARS- CoV-2, terceira infecção pelo vírus da família *coronaviridae*, em duas décadas². A disseminação da doença é rápida e em grande escala, o que gerou o estado de pandemia em 2020^{3,4}. Os dados epidemiológicos da doença alteram-se diariamente. Registramos os dados de 16 de abril de 2020: 2.090.110 pessoas foram diagnosticadas com COVID-19 no mundo⁵, com 139.469 mortes; o Brasil apresentava 30.420 confirmações, 1.924 óbitos e taxa de letalidade de 6%; o número de hospitalizados ultrapassava 9 mil no Brasil¹² e o Distrito Federal apresentava 726 casos confirmados e 20 óbitos, com letalidade de 2,8%.

Estudo da OMS-China afirma que nem todos os casos críticos de COVID-19 foram admitidos na UTI, pois as admissões dependem da gravidade da doença e da capacidade da UTI do sistema de saúde⁴. O Brasil conta com 40,6 mil leitos de UTI, 23 mil pertencentes ao Sistema Único de Saúde (SUS), destes, 14.869 são destinados a adultos⁶. Esse número de leitos de UTI pode não ser suficiente para a assistência aos pacientes críticos com COVID-19, concomitantemente a pacientes de outras clínicas.

Desse modo, profissionais de UTI, administradores de hospitais, governos e formuladores de políticas públicas devem se preparar rapidamente para um aumento substancial

na capacidade de cuidados intensivos, ou vamos correr o risco de sermos sobrecarregados pela pandemia.

MÉTODOS

Realizou-se revisão integrativa de literatura, buscando a experiência adquirida por outros serviços de UTI, em diferentes países, no enfrentamento ao COVID-19. Consideramos artigos indexados publicados de janeiro a abril de 2020, nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), utilizando os idiomas inglês e português, os descritores, correlacionados foram: UTI/ICU; terapia intensiva/intensive therapy; paciente crítico/critical patient e COVID-19/coronavírus. A pergunta norteadora da revisão foi: quais são os principais desafios relatados e as principais recomendações para os profissionais de saúde intensivistas por parte dos países que estão lidando com a assistência do paciente crítico adulto com COVID-19? Incluímos os artigos disponíveis na íntegra em língua inglesa e portuguesa sobre a temática publicados no ano de 2020 e acessados em abril de 2020. Foram excluídos trabalhos que não versavam sobre a temática eleita. Incluímos um total de 57 publicações. Cumprimos as seguintes etapas: elaboração da pergunta norteadora; eleição de critérios de inclusão e exclusão; definição dos descritores, busca nas bases de dados; análise crítica dos estudos e discussão dos resultados e apresentação da síntese do conhecimento produzido.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A quase totalidade das referências utilizadas são de publicações na língua inglesa. Considerando o propósito do nosso estudo, organizamos a síntese dos resultados em temas relacionados aos principais desafios elencados pelos autores, com as respectivas recomendações. Consideramos, ainda, em cada tema tratado, a discussão dos achados.

Características clínicas e Diagnóstico

Os sintomas da COVID-19 são inespecíficos e sua apresentação pode variar de formas assintomáticas até pneumonia grave e óbito. Em uma revisão da WHO-China que inclui 55924 pacientes confirmados, 80% destes apresentaram doença leve ou moderada, 13,8% doença severa (dispneia, frequência respiratória ≥ 30 /minuto, saturação de oxigênio $\leq 93\%$, PaO_2/FiO_2 ratio < 300 e/ou infiltrado pulmonar $> 50\%$ do tecido pulmonar em 24/48 horas) e 6,1% foram

críticos (insuficiência respiratória, choque séptico e/ou falência múltipla de órgãos). Indivíduos com maior risco para doença severa e óbito são aqueles com mais de 60 anos e com comorbidades, como hipertensão arterial, diabetes mellitus, doença cardiovascular, doença pulmonar crônica e câncer⁴.

Os sintomas mais comuns de pacientes críticos são febre, tosse, dispneia e fadiga. Sintomas menos comuns são cefaleia, tontura, dor abdominal, diarreia, náusea e vômito^{3,7}.

A maioria dos pacientes críticos apresenta opacidades bilaterais na tomografia computadorizada (TC) e radiografia de tórax, sendo comum padrão em vidro fosco e consolidação^{7,8,9}. Linfopenia é um dado laboratorial comum em pacientes críticos, sendo que os óbitos apresentaram linfopenia mais severa³. Em internados com COVID-19, as alterações laboratoriais mais comuns são linfopenia, aumento do tempo da protrombina e aumento da desidrogenase láctica⁷.

A principal complicação é a síndrome de angústia respiratória aguda (SDRA). Outras complicações incluem injúria renal aguda, disfunção hepática, injúria cardíaca, choque e infecção secundária^{3,7}.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou pandemia da COVID-19 e, como consequência, qualquer paciente com evidência de infecção respiratória deve ser considerado potencialmente infectado pelo SARS-CoV-2. O diagnóstico é baseado no teste de RT-PCR de amostras de swab naso e orofaríngeo e de vias aéreas inferiores. Um único resultado negativo do RT-PCR não exclui o diagnóstico, podendo ser repetido em outra amostra do trato respiratório quando houver discordância com o quadro clínico epidemiológico. Por ter elevada especificidade, um único resultado positivo de RT-PCR é suficiente para iniciar tratamento e protocolo de precauções¹⁰.

O lavado broncoalveolar deve ser realizado somente se houver indicação e com as precauções adequadas devido ao risco de aerossolização e exposição dos profissionais de saúde. Pelo mesmo motivo, a indução de escarro também deve ser evitada. Amostras de aspirado traqueal parecem carregar menor risco de formação de aerossol e podem ser obtidas sem a necessidade de desconectar o paciente do ventilador. Amostras das vias aéreas inferiores apresentam maior potencial diagnóstico do que as das vias aéreas superiores em pacientes com pneumonia, e devem ser obtidas sempre que possível¹⁰.

Em estudo, amostras de lavado broncoalveolar mostraram as maiores taxas de positividade (93%), seguido de escarro (72%), swab nasal (63%), biópsia via fibrobroncoscopia (46%), swab faríngeo (32%), fezes (29%), sangue (1%) e urina (0%). A testagem de amostras de diferentes sítios pode aumentar a sensibilidade e reduzir resultados falso-negativos¹¹.

Os testes sorológicos visam detectar anticorpos IgG e IgM específicos produzido pelo corpo humano contra o SARS-CoV-2¹². Estudos recentes sugerem que a maioria dos pacientes realiza soroconversão entre 7 e 11 dias após exposição ao vírus.⁹ Além disso, uma vez que o desenvolvimento de uma resposta de anticorpo à infecção pode ser dependente do hospedeiro, os testes sorológicos com identificação de anticorpos IgG e IgM ao SARS-CoV-2 não são recomendados para a confirmação diagnóstica de pacientes com sintomas de início recente, embora apresentem boa acurácia e sensibilidade^{12,14}.

A TC de tórax não deve ser usada isoladamente para diagnóstico ou rastreamento de COVID-19. Para se definir o diagnóstico, é preciso unir informações clínico-epidemiológicas aos exames RT-PCR e/ou sorologia. Os achados da TC para pacientes com suspeita de COVID-19 não parecem influenciar desfechos. A TC pode ser realizada em pacientes com piora dos sintomas e/ou desenvolvimento de complicações¹⁵. A síntese das recomendações e desafios está no Quadro 1.

Quadro 1. Desafios e recomendações para o diagnóstico da COVID-19

Desafios	Recomendações
Quadro clínico de COVID-19 inespecífico	- Reduzir parâmetros para suspeita de COVID-19
Sensibilidade do RT-PCR desconhecida	- Realização de testes que atestem a sensibilidade do RT-PCR - Preferência para coleta de amostras das vias respiratórias inferiores sempre que possível
Não disponibilidade do RT-PCR em muitos serviços ou tempo elevado para resultados	- Manter alto índice de suspeita de COVID-19 - Realizar TC de tórax se disponível
Soroconversão tardia	- Diagnóstico sorológico não é recomendado em fase inicial do quadro clínico

Manejo da insuficiência respiratória aguda

A SDRA é uma forma de insuficiência respiratória caracterizada por uma inflamação da membrana alvéolo-capilar que gera aumento da permeabilidade e consequente alteração da ventilação e oxigenação pulmonar¹⁶. Constitui uma das principais complicações associada aos pacientes graves com COVID-19, que se instala rapidamente e pode ser fatal¹⁷.

Estudos indicam que 15% dos casos são graves, gerando a necessidade de oxigenioterapia e 5% de VMI¹⁸. Outro estudo retratou números superiores, destacando que de 55 pacientes com COVID-19, 67% desenvolveu SDRA, 63,5% receberam cânula nasal de alto fluxo (CNAF), 56% demandaram VMI e 42% de VNI¹⁹.

Por ser uma síndrome heterogênea, de alta incidência e morbimortalidade hospitalar, a SDRA é um dos maiores desafios para os profissionais no âmbito da UTI neste perfil de pacientes²⁰, sendo o conhecimento destes desafios e métodos eficazes de suporte respiratório essenciais para o manejo, prevenção de infecções e redução das taxas de letalidade¹⁷.

Um dos desafios é a contaminação por procedimentos geradores de aerossóis: intubação, extubação, broncoscopia, uso de oxigênio nasal de alto fluxo, nebulização, VNI, traqueostomia e ressuscitação cardiopulmonar antes da intubação^{18,22}. As respectivas recomendações relacionadas a este desafio estão descritas no Quadro 2.

Quadro 2: Desafios e recomendações para procedimentos geradores de aerossóis

Desafios	Recomendações
Transmissão da doença por procedimentos geradores de aerossóis	<ul style="list-style-type: none">- Os profissionais devem utilizar os EPIS's aéreos adequados e etiqueta da tosse e instruir o mesmo aos pacientes.- Sugere-se o uso da CNAF ao invés de oxigenoterapia convencional e VNI.- As salas de pressão negativa são mais apropriadas para estes procedimentos. Se não disponível deve-se realizar em sala única com a porta fechada e pequena quantidade de profissionais.- Em pacientes não-intubados a nebulização não é preconizada, pois é capaz de originar aerossóis.

	<p>Caso necessário deve ser realizada com inaladores ou espaçadores de medida.</p> <p>- É indicado circuito de ventilação e aspiração fechado.</p> <p>- A broncoscopia deve ser extremamente evitada.</p>
Traqueostomia	- Apesar de também produzir aerossóis, para contribuir com as intervenções de enfermagem e favorecer o desmame é recomendada com as devidas medidas de proteção.
Intubação	- Deve ser realizada pelo profissional mais bem preparado e protegido.

Outro desafio é efetividade e empregabilidade de técnicas respiratórias como CNAF, VNI, ECMO, pressão positiva expiratória final (PEEP), recrutamento alveolar e posição prona em pacientes com COVID-19. O CNAF é uma terapia utilizada para tratamento da hipóxia em pacientes com a COVID-19. Ao comparar o uso da CNAF com a oxigenioterapia convencional e VNI, estudiosos constataram que o uso da CNAF está associado a menores ocorrências de intubação, isto se torna um achado relevante na atual situação enfrentada, visto que com menos intubações haverá mais leitos de UTI e ventiladores disponíveis²².

Além disso, estudos indicam que o CNAF pode ser mais confortável e oferecer menos chances de contaminação que a VNI e condições semelhantes de contágio que oxigenioterapia convencional o que anteriormente era um temor dos profissionais²². Sendo assim, apesar de alguns autores indicarem evitar o uso de CNAF em pacientes com COVID-19 em decorrência do medo transmissão, a utilização em uma sala de pressão negativa^{18,22}, devidamente monitorada, em um ambiente em que a intubação é facilitada e a equipe estejam usando os devidos EPIs é altamente recomendada²².

Não existem evidências que amparam a utilização de VNI em pacientes com COVID-19, acredita-se que a mesma pode estar relacionada a maior ocorrência de infecção entre os profissionais por gerar aerossóis, altos índices de falha, necessidade de intubação e mortalidade²². A ECMO apresenta efeitos positivos no caso da SDRA como reduzir a mortalidade, porém precisa de muito recursos, deste modo o emprego nos perfis mais graves é preconizado^{18,21}.

Quanto ao valor de PEEP usado nos pacientes em VM, afim de melhorar a oxigenação, evitar atelectasias e consequentes lesões pulmonares induzidas pelo respirador, indica-se que um número mais alto de PEEP pode ser capaz de reduzir a mortalidade em pacientes, desde que

haja monitoramento²². A posição prona promove uma ventilação mais homogênea e melhora a perfusão e diminui a mortalidade²².

A eficácia das técnicas e melhores métodos de aplicação são analisadas no Quadro 3, as quais existem recomendações específicas de acordo com cada caso.

Quadro 3: Desafios e relacionados a técnicas respiratórias utilizadas na SDRA na COVID-19

Desafios	Recomendações
Utilização da CNAF	- O uso da CNAF está associado a menor ocorrência de intubação e contaminação.
Utilização da VNI	- Pelos altos índices de falha, a utilização rotineira não é recomendada. - Pode ser indicada apenas para os casos de SDRA Leve. - Os profissionais devem utilizar os EPIs rigorosos em caso de uso pós-extubação e em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica.
Utilização da ECMO	- Usar ECMO é recomendado nos serviços disponíveis. - Na ausência da ECMO no hospital, os pacientes mais graves devem ser encaminhados a centros de ECMO.
Utilização da PEEP	- Sugere-se utilização de PEEP mais alta em SDRA moderada e grave. Contudo, os médicos devem monitorar constantemente a ocorrência de barotrauma.
Manobras de recrutamento	- Podem ser consideradas em pacientes com SDRA, avaliando caso a caso.
Posição prona	- É uma técnica eficaz nos casos de SDRA reduzindo a mortalidade. - Em casos graves de SDRA é recomendada por 12 a 16 horas por dia.

	- A equipe deve ser treinada para que a técnica seja executada em segurança e sem complicações.
--	---

Terapia Medicamentosa reaproveitadas, experimentais e adjuvantes

Apesar de não haver terapias específicas aprovadas no Brasil para a SDRA ao Coronavírus 2, vários agentes têm sido usados em ensaios clínicos. Possíveis opções de tratamento, incluindo agentes imunossupressores, antivirais, imunomoduladores e terapias adjuvantes serão abordadas com o intuito de gerar recomendações no manejo da COVID-19. (Quadros 4 e 5).

Terapias reaproveitadas e experimentais

Cloroquina – É utilizada no tratamento da Malária e doenças reumáticas devido aos seus efeitos imunomoduladores. A cloroquina possui atividade *in vitro* contra o coronavírus 2 com benefício potencial em inibir a exacerbação da pneumonia causada pela infecção em relatos de uso na dose oral de 500 mg a cada 12 ou 24h com duração variável de 5 a 10 dias^{25,25}. Contudo, seu uso contra a COVID-19 deve ser circunscrito a ensaios clínicos randomizados com acompanhamento clínico rigoroso, uma vez que sua administração apresenta alto de risco de reações adversas graves e interações medicamentosas importantes no paciente crítico, além de possuir uma estreita margem de segurança – não administrar doses iguais ou acima de 30 mg/kg².

Hidroxicloroquina - Mostra-se mais potente, quando comparada com a cloroquina, em um estudo *in vitro*. Apesar de possuir o mesmo mecanismo de ação, dados preliminares mostraram que a proporção de pacientes que apresentaram resultados negativos de PCR diferiu significativamente entre os grupos testados; 6 dias após o início do tratamento com Hidroxicloroquina, 70% dos pacientes estavam curados em comparação com 12,5% no grupo controle. Nesse estudo, a Hidroxicloroquina foi administrada em uma posologia alternativa de 200 mg 8/8h por 10 dias³. Existem, outras duas posologias possíveis, a depender das especificidades de cada paciente – 400 mg 12/12h por um dia seguido de 200 mg 12/12h por 4 dias ou 400 mg/dia por 5 dias. Os riscos associados são os mesmos apresentados pela Cloroquina, devendo o seu uso permanecer restrito aos pacientes internados²⁵.

Lopinavir/Ritonavir - Dois inibidores de proteases usados no tratamento da SDRA também se encontram no rol de medicamentos promissores contra a COVID-19, usados com regime de administração de 400 mg/100 mg, 12/12h por 14 dias²⁵. Estudos *in vitro* e em modelos animais mostram atividade contra outros tipos de coronavírus, como o MERS-CoV²⁴. Porém, um ensaio

clínico randomizado realizado com 199 pacientes não mostrou diferença significativa nem no tempo de melhora, nem na taxa de mortalidade, além de estar associado a mais efeitos adversos²⁷. Apesar desses primeiros dados divulgados, o tratamento para a COVID-19 com Lopinavir e Ritonavir ainda é uma das alternativas da OMS, que aguarda os resultados dos estudos em andamento. Então, o uso dessa combinação não é recomendado devido à falta de ensaios clínicos que corroborem os resultados obtidos em modelos animais.

Oseltamivir - O Oseltamivir é um inibidor de neuroaminidase aprovado para o tratamento da gripe e não possui atividade *in vitro* documentada contra a SARS-CoV-2. Como o surto de COVID-19 na China ocorreu inicialmente durante o pico da sazonalidade da gripe, uma grande proporção de pacientes recebeu terapia empírica com Oseltamivir até a descoberta da SARS-CoV-2 como causa da COVID-19²⁸. Vários ensaios clínicos atuais incluem o seu uso, porém, não como uma intervenção e sim como grupo de comparação. Segundo o Ministério da Saúde, é recomendável o uso de Oseltamivir em pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave sem diagnóstico etiológico, conforme protocolo atual de SRAG. Contudo, a indicação deverá ser revista após o exame etiológico, uma vez que o Oseltamivir não possui atividade contra SARS-CoV-2²⁹.

Remdesivir (GS-5734) - Trata-se de um pró-fármaco análogo de adenosina em investigação. Seu primeiro uso clínico foi no tratamento do Ebola e atualmente é considerado o medicamento mais promissor com relação a priorização de pesquisa de agentes terapêuticos³⁰. Além de demonstrar inibição eficaz de SARS-CoV-2 em estudos *in vitro*, o Remdesivir mostrou-se mais eficaz quando comparado ao grupo controle em animais sendo inclusive superior ao tratamento com Lopinavir/Ritonavir^{31,32,33}. A segurança e farmacocinética do Remdesivir foram avaliadas em ensaios clínicos de fase 1. Infusões intravenosas de 3 e 225 mg foram bem toleradas sem qualquer evidência de toxicidade hepática ou renal. A dose atual sob investigação segue o regime terapêutico de dose única de 200 mg seguida de infusão diária de 100 mg³⁴. Estudos clínicos com o intuito de avaliar a segurança e atividade antiviral do Remdesivir em pacientes com COVID-19 leve a moderado ou grave estão em andamento. De acordo com os ensaios já publicados, a inclusão deste agente para o tratamento da COVID-19 pode ser considerada. Vale ressaltar que, por não ser um medicamento registrado pelo órgão sanitário responsável, o Remdesivir deve ser obtido por uso compassivo, acesso expandido ou inscrição em um ensaio clínico²⁵.

Quadro 4: Desafios e recomendações no tratamento da COVID-19.

Terapia	Desafios	Recomendações
Cloroquina	Reações adversas graves tais como prolongamento do intervalo QT, hemólise, hipoglicemia, retinopatia.	- Uso circunscrito a ensaios clínicos randomizados com acompanhamento clínico rigoroso.
Hidroxicloroquina	Apesar de mostrar-se mais potente quando comparada com a cloroquina, apresenta os mesmos riscos associados.	- Uso circunscrito a ensaios clínicos randomizados com acompanhamento clínico rigoroso.
Lopinavir/Ritonavir	Ensaio clínico limitado – associado a mais efeitos adversos.	- Uso não recomendado na COVID-19 até a publicação de mais ensaios clínicos.
Oseltamivir	Não possui atividade contra SARS-CoV-2.	- Não administrar uma vez confirmada COVID-19.
Remdesivir	Medicamento não registrado. Uso compassivo, acesso expandido ou inscrição em ensaio clínico.	- A inclusão deste agente para o tratamento da COVID-19 pode ser considerada.

Terapias adjuvantes

Corticosteroides - A hiperativação imunológica que ocorre em pacientes com coronavírus levando a produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias tem sido citada como justificativa para o uso de corticosteroides no tratamento da COVID-19. Contudo, os ensaios clínicos que abordam esta questão são limitados, trazendo resultados contraditórios²⁵. Um relatório publicado na China relata que o uso de Metilprednisolona na dose de 1-2 mg/kg/dia por 5 a 7 dias foi associado a uma duração menor de uso suplementar de oxigênio e melhores resultados radiográficos³⁵. Ainda na mesma linha, uma revisão sistemática realizada com pacientes hospitalizados com pneumonia adquirida na comunidade mostrou que o uso de corticosteroides pode reduzir a necessidade de ventilação mecânica, diminuindo, assim, o tempo de hospitalização³⁶. No entanto, vale ressaltar que as terapias adotadas não eram homogêneas, o que dificulta uma generalização para o contexto atual. Por outro lado, uma revisão recente de 15 estudos de coorte sobre *influenza* e sobre coronavírus mostrou uma associação entre o uso de corticosteroides e o aumento da mortalidade. Da mesma maneira, esses estudos são limitados

por apresentarem uma heterogeneidade significativa³⁷. Assim, devido a inconsistência dos dados, o uso rotineiro de corticosteroides sistêmicos para tratamento de pneumonia viral ou SRAG não é aconselhado²⁹.

Antibacterianos - O uso de antibacterianos em pacientes com COVID-19 baseia-se na extrapolação de dados de outras pneumonias virais, particularmente *influenza*. Contudo, por apresentarem sintomas semelhantes aos de uma infecção viral, a identificação de uma co-infecção bacteriana é desafiadora³⁷. Os pacientes co-infectados por bactérias apresentam maior probabilidade de apresentar choque (21% versus 10%), necessitar de ventilação mecânica no momento da admissão na UTI (63% versus 52%) e ter maior tempo de permanência na UTI (7 versus 6 dias). Por esta razão, em pacientes com COVID-19 e insuficiência respiratória, é recomendável o tratamento antimicrobiano empírico³⁸.

Tocilizumab – O uso de anticorpos monoclonais direcionados contra citocinas inflamatórias encontra-se justificado pela “tempestade de citocinas”, termo utilizado para definir uma resposta imune amplificada³⁹. A interleucina-6 (IL-6), alvo farmacológico do Tocilizumab, parece ter papel importante nessa inflamação desregulada⁴⁰. Estudos com pacientes graves parecem demonstrar sucesso. Um relatório de 21 pacientes com COVID-19 mostrou que o uso de Tocilizumab 400 mg foi associado à melhora clínica em 91% dos casos. Contudo, a ausência de um grupo controle limita a interpretação do efeito específico do medicamento, razão pela qual seu uso na prática clínica deve ser realizado com cautela até que mais estudos sejam concluídos^{41,42}.

Quadro 5: Desafios e recomendações na terapia adjuvante da COVID-19.

Terapia	Desafios	Recomendações
Corticosteroides	Ensaios clínicos limitados e resultados contraditórios.	- Não administrar rotineiramente corticosteroides sistêmicos para tratamento de pneumonia viral ou SRAG fora dos ensaios clínicos, a menos que sejam indicados por outro motivo.
Antibacterianos	Obtenção de amostras de qualidade para escalonamento/descalonamento.	- Uso empírico - administração dentro de uma hora da avaliação inicial de pacientes com sepse - seguido de

		terapia guiada por exames laboratoriais.
Tocilizumab	Ensaio clínico limitado.	- Não há recomendações sobre o seu uso. Ensaio clínico em curso.

Prevenção de Infecções

Os profissionais de saúde atuantes na linha de frente estão expostos a uma série de riscos de contaminação pelo SARS-CoV-2. Isso ocorre porque a maioria dos procedimentos de manejo do paciente envolvem manipulação de tecidos, fluidos corpóreos e aerossóis⁴⁰. O risco de adoecimento do profissional implica na redução do corpo clínico hospitalar, o que pode reduzir a capacidade de cuidado dos doentes. Além disso, uma vez contaminado, ele também poderá disseminar partículas virais, aumentando a susceptibilidade a infecções hospitalares⁴¹.

Estudo recente realizado com 138 pacientes com COVID-19, evidenciou que destes, 41,3% foram infectados no hospital, sendo 28% profissionais de saúde e 12,3% pacientes já hospitalizados por outras comorbidades ⁴². É possível que existam diferentes rotas de transmissão do novo coronavírus, como a transmissão direta (inalação de gotículas por tosse, espirro), contato via mucosas bucal, nasal e ocular e transmissão indireta, através de superfícies contaminadas ^{43,44}.

Portanto, o controle e prevenção de infecção, em ambiente hospitalar é imperativo para a contingência da doença. Para isso, é necessário que sejam adotadas medidas de precaução para gotículas e aerossóis em determinados procedimentos, bem como o uso de EPIs adequados. A descontaminação de superfícies com agentes capazes de erradicar vírus presentes em superfícies, adequação das visitas aos pacientes, de modo a minimizar a exposição destes e o transporte seguro do paciente, quando necessário, também são fatores relacionados ao sucesso do controle da infecção. O controle de visitas é outro fator para controle de infecções. Vamos discutir cada medida e o Quadro 6 trará a síntese.

Equipamento de Proteção Individual

Os EPIs recomendados para a assistência a pacientes com suspeita ou confirmação da COVID-19 incluem, em ordem de uso: gorro para proteção capilar, máscara N95, óculos de proteção ou face *shields*, luvas com punho longo e macacão resistente a líquidos, que deve ficar sobre a roupa privativa, capote e sapatos impermeáveis. Além disso, o profissional deve realizar

antisepsia de mãos com preparação alcoólica 70% ou água e sabão neutro, antes da paramentação, realizada na antecâmara e após a desparamentação, tanto na remoção de luvas e capotes, ainda no ambiente em que o paciente se encontra, quanto ao término da remoção dos EPIs, na antecâmara^{45, 46}.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) segmentou o uso de EPI de acordo com a assistência prestada e proximidade com pacientes suspeitos e contaminados. Assim, apenas em procedimentos geradores de aerossóis, tais como intubação e aspiração orotraqueal, ressuscitação cardiopulmonar, e broncoscopias, é necessário o uso de gorro e máscara N95 ou PFF2. Pacientes com sinais de infecção respiratória, tais como tosse e espirro, também deverão utilizar máscara cirúrgica⁴⁷.

Além do cuidado durante o atendimento, é importante que a equipe hospitalar se atenha a desinfecção das superfícies. Coronavírus são capazes de sobreviver em superfícies de plástico, tecidos - inclusive EPI, madeira, vidro e azulejos, por aproximadamente 72 horas^{48,50}. Entretanto, uma recente revisão da literatura, evidenciou que o vírus pode permanecer infeccioso por até 9 dias em superfícies e objetos inanimados. Apesar disso, o uso de hipoclorito de sódio 0,1% ou etanol nas concentrações entre 62% a 71%, reduziram significativamente a carga viral, após 1 minutos de exposição⁵¹.

Além desses, soluções de quaternário de amônio e iodóforos, demonstraram eficácia na inativação viral. Portanto, é recomendado que superfícies possivelmente contaminadas, devam ser limpas com detergentes neutros, e, em seguida, realizada a desinfecção com esses agentes a cada 6 horas. Caso existam sujidades, estas devem ser removidas com tecido ou papel absorvente, antes da limpeza⁴⁷.

Transporte do paciente intra-hospitalar e o Controle de Visitas

O transporte adequado envolve o uso de EPIs limpos, com uso de máscara N95, e apenas um, será encarregado de tocar superfícies. Para o paciente em VM, é necessário verificar a necessidade de aspiração do tubo orotraqueal (TOT), o cuff e a fixação do TOT, ajustar e reforçar conexões dos circuitos. Deve-se conferir as bombas de infusão, ajustar FiO₂ para 100% e conectar o VM ao cilindro de oxigênio diretamente na válvula do próprio cilindro⁵². Após o transporte, o profissional deverá seguir todos os procedimentos para a remoção dos EPIs⁵³.

Para pacientes adultos internados com suspeita ou confirmação de COVID-19, visitas não são recomendadas. A equipe poderá viabilizar a visita virtual. Demais pacientes da UTI

adulto, poderão receber apenas um visitante ao dia, em horário estipulado. Pessoas que manifestem síndromes gripais não poderão realizar visitas e as do grupo de risco devem evitar^{53,54}.

Quadro 6. Desafios e recomendações para prevenção de infecções

Desafios	Recomendações
EPIs	<ul style="list-style-type: none"> - Realizar higiene de mãos com manipulação alcoólica ou sabão neutro e água. - Utilizar máscara N95, além dos demais EPIs, para procedimentos geradores de aerossóis. - Utilizar máscara cirúrgica, luvas, óculos ou face shields e avental, em demais procedimentos.
Descontaminação de superfícies	<ul style="list-style-type: none"> - Realizar desinfecção após a limpeza com sabão neutro. - Dar preferência a soluções de hipoclorito de sódio 0,1% e álcool 70%. - Sempre realizar limpeza e desinfecção da maca e equipamentos anexados, após o transporte do paciente. - Realizar desinfecção das superfícies potencialmente contaminadas, a cada 6 horas.
Transporte intra-hospitalar	<ul style="list-style-type: none"> - Equipe envolvida deverá utilizar EPIs limpos e permanecer com a máscara N95. - Verificar Cuff e necessidade de aspiração orotraqueal prévios ao transporte. - Verificar conexão dos circuitos.
Visitas à UTI	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar visitantes do grupo de risco. - Pessoas com síndromes gripais não poderão realizar visitas. - Evitar grande fluxo de pessoas. - Avaliar a possibilidade de chamada por vídeo.

Fonte: Ministério da Saúde. 2020.

Gestão da Mortalidade

Quando o desfecho do paciente grave por COVID-19 é o falecimento, os profissionais de saúde da UTI deverão lidar com o desafio do risco de contaminação^{1,2}. Além disso, deverão estar seguros sobre os trâmites para encaminhar o corpo para a necropsia, emissão da declaração

de óbito (DO) específico da doença, comunicar e orientar os familiares e amigos sobre o óbito e regras do velório e funerais⁵⁶. Cada um dos aspectos será apresentado e discutido e os desafios e recomendações estão no Quadro 7.

O manejo do corpo falecido deverá ocorrer por quantidade de profissionais necessária, os quais precisam utilizar todos os EPIs recomendados e já descritos. Ao final do manejo do corpo, todo o material e roupa deverão ser descartados em local adequado⁵⁶. Os profissionais deverão manipular o corpo o mínimo possível e evitar procedimentos que gerem gases ou extravasamento de fluidos corpóreos. Quando possível, a embalagem do corpo deve seguir três etapas: enrolar o corpo com lençóis; colocar o corpo em um saco impermeável; colocar um segundo saco e desinfetar com álcool 70%, solução clorada 0,5% a 1% ou outro saneante regularizado pela ANVISA. Além da identificação rotineira do corpo, deve-se acrescentar a terminologia: “COVID 19, agente biológico classe de risco 3.”⁵⁶. A maca de transporte deve ser utilizada apenas para esse fim. Porém, se for necessário reutilizar, deve-se realizar a desinfecção com álcool a 70%, solução clorada 0,5 a 1% ou outro saneante autorizado pela ANVISA. É necessário, ainda, registrar o nome, data e a atividade dos profissionais que realizaram os cuidados pós morte, incluindo o pessoal da limpeza do leito/quarto⁵⁶.

Quanto ao preenchimento da DO, na 10ª Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10), há o código de emergência U07.1 para o diagnóstico da doença respiratória aguda, devido à COVID-19 e a OMS indica o uso desse código na DO. Contudo, a CID-10 no Brasil não possui esse código. Assim, recomenda-se o código B34.2 (Infecção por Coronavírus de Localização não Especificada). Óbitos ocorrido por doença respiratória aguda à COVID-19, utilizar também U04.9 (Síndrome Respiratória Aguda Grave – SARS)⁵⁶.

No caso do paciente falecido com a doença de coronavírus, em decorrência das restrições de visitas, o profissional deverá decidir sobre o modus operandi da comunicação, se presencialmente, via telefone ou videoconferência. A comunicação do óbito deve considerar os princípios de humanização e ser baseada em protocolos consolidados de transmissão más notícias, para produzir efeitos de cuidado, que minimizam o sofrimento envolvido.

O reconhecimento do corpo deve ocorrer apenas por um familiar/responsável e com distância mínima de 2 metros entre eles. Se houver necessidade de aproximação, o familiar deverá fazer uso de máscara cirúrgica, luvas e aventais de proteção. Se o ambiente for muito

limitado para o reconhecimento, pode ser por meio de fotografias, evitando contato ou exposição⁵⁶.

Os familiares deverão ser orientados de que os velórios e funerais não são recomendados. Também devem ser informados de que o corpo será entregue em uma urna funerária fechada e que assim deve permanecer. No caso de velório, a família precisa ser instruída a seguir condutas que evitem transmissão do vírus, a saber: o local deve ser aberto ou ventilado⁵⁶; não se deve ultrapassar 10 pessoas; pessoas do grupo de risco ou com sinais e sintomas da doença não devem comparecer⁵⁶. Com o avanço da pandemia, cada vez mais fica contraindicada a realização de velório.

Quadro 7. Desafios e recomendações na gestão da mortalidade por COVID-19

Desafios	Recomendações
Manejo do corpo falecido	<ul style="list-style-type: none"> - Quantidade de profissional não excedente. - Utilizar EPIs recomendados. - Descartar o material e roupas em local apropriado. - Se possível, embalar o corpo em 3 etapas: lençóis, saco impermeável interno e externo. - Identificar a embalagem com os dados do falecido, incluindo: “COVID-19, agente biológico classe de risco 3” e realizar desinfecção. - Desinfetar a maca. - Registrar nome, data e a atividade dos profissionais que realizaram os cuidados pós morte, incluindo o pessoal da limpeza do leito/quarto.
Declaração de óbito	<ul style="list-style-type: none"> - No Brasil, utilizar o código B34.2 (Infecção por Coronavírus de Localização não Especificada) e óbitos ocorrido por doença respiratória aguda à COVID 19 e acrescentar U04.9 (Síndrome Respiratória Aguda Grave – SARS).

Orientações aos familiares e amigos	<ul style="list-style-type: none"> - Comunicação do óbito adaptada, humanizada e com uso de protocolos de transmissão de más notícias. - O reconhecimento do corpo limitado a uma pessoa, com distância mínima de 2 metros. Se for imperativa a aproximação, familiar deve usar EPI. - Por critério de segurança, é possível reconhecimento do corpo por meio de fotografia. - Equipe de UTI deve fornecer as informações específicas sobre as condições do velório para evitar transmissão do vírus.
-------------------------------------	---

Fonte: Ministério da Saúde⁵⁶.

Gerenciamento de equipe de UTI

Com a pandemia, podemos ter a situação do aumento da jornada de trabalho e baixa de profissionais. Por outro lado, altas taxas de carga de trabalho na UTI estão associadas a um aumento na mortalidade dos pacientes. Poderá ser necessário aumento da equipe com profissionais não treinados em terapia intensiva. Todos os profissionais deverão ser treinados sobre gerenciamento geral de terapia intensiva e protocolos específicos do COVID-19.

Essas condições de trabalho, além de impactar diretamente na qualidade da assistência, podem produzir efeitos na saúde física e mental dos profissionais de saúde. O risco de desenvolvimento de problemas de saúde mental fica aumentado, em função do medo e da ansiedade para lidar com uma doença nova, ainda pouco esclarecida e altamente contagiosa⁸. A oferta de treinamento da equipe de UTI também produz efeito de proteger a saúde mental dos profissionais, pois fomenta o sentimento de autoeficácia. Para fins de saúde mental, é preciso garantir que os profissionais tenham acesso a informações de qualidade sobre: o fluxo e protocolos para manejo do paciente com COVID-19; a utilização e obrigatoriedade do uso correto dos EPIs; o controle do número de profissionais na área de isolamento e sobre as ações efetivas de prevenção de infecções. Limitar a carga horária, de acordo com a legislação vigente, respeitando os horários de intervalo, estabelecer rodízios para realização de tarefas estressantes

e facilitar períodos de alimentação são outras estratégias para favorecer a saúde mental dos profissionais. É recomendado identificar pessoas com risco psicossocial prévio, profissionais em condição de vulnerabilidade (portadores de doenças crônicas, que residem com filhos pequenos ou familiares idosos) e, com isso, oferecer suporte emocional e alternativas para uma possível readequação das funções. Por fim, disponibilizar uma rede de apoio de saúde mental para os profissionais, incluindo psiquiatras e psicólogos, é altamente indicado⁵⁷. Vejamos o Quadro 8.

Quadro 8. Desafios e Recomendações para gerenciamento de equipe de UTI

Desafios	Recomendações
Problemas de saúde mental e risco psicossocial	<ul style="list-style-type: none"> - Manutenção do sentimento de autoeficácia mediante treinamento e aquisição de conhecimentos sobre a doença de coronavírus. - Alternativas para adequação das funções - Disponibilizar rede de apoio a saúde mental
Segurança dos profissionais	<ul style="list-style-type: none"> - Oferta de treinamentos de qualidade. - Trabalho com foco na prevenção de infecções.
Sobrecarga de trabalho	<ul style="list-style-type: none"> - Garantir número adequado de profissionais, incluindo recrutamento de profissionais externos à UTI. - Respeitar a carga horária diária, intervalos e períodos de alimentação. - Estabelecer rodízios de tarefas estressantes

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A comunidade de UTI deve se preparar para os desafios associados à pandemia: organizar antecipadamente os fluxos de trabalho; realizar diagnóstico e isolamentos rápidos; gerenciar a prevenção de infecções; manejar a insuficiência respiratória aguda; treinar equipes para empregar protocolos padrão; conhecer o papel das terapias medicamentosas reaproveitadas, experimentais e adjuvantes; aumentar a capacidade de leitos de UTI; fazer a

gestão da mortalidade e proteger os profissionais de saúde contra a contaminação hospitalar, exaustão física e problemas de saúde mental.

Para o paciente crítico internado em UTI, ainda são necessários estudos sobre: protocolos de triagem para a UTI; agentes terapêuticos reaproveitados ou experimentais; definição de eficácia da VNI e HFNC; risco de transmissão nosocomial em salas compartilhadas de UTI; clareza sobre o comprometimento cardíaco e a disfunção miocárdica; o papel da ECMO (circulação extracorpórea) e as indicações sobre indicações de corticosteroides.

REFERÊNCIAS

1. Vincent, J.L; Taccone, F.S. Understanding Pathways to Death in Patients with COVID-19. *The Lancet. Respiratory Medicine*. April 06, 2020. p. 2019-2021. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30165-X/fulltext#articleInformation](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30165-X/fulltext#articleInformation)
2. Grasselli G; Pesenti A; Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. *JAMA. New England Journal of Medicine*. March 13, 2020. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763188>
3. Xiaobo Y; Yuan Y; Jiqian X; Shu H; Xia J; Liu H; et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet. Respiratory Medicine*. February 21, 2020. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2213-2600%2820%2930079-5>
4. Aylward, B; Liang, W. WHO-China Joint Mission. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *The WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019*. February 28, 2020. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
5. Johns Hopkins University. *All rights reserved. Coronavirus Resource Center*. Site. Acessado em 16 de Abril de 2020.
6. Agência Brasil. *Últimas Notícias Covid-19*. Brasil. 2020. Acessado em: 16 de Abril de 2020..

7. Dawei W; Bo H; Chang H; Fangfang Z; Xing L; Jing Z; et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. March 17, 2020. p. 1061-1069. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>
8. Jason P; Li W; Lowell L; Moritoki E; Chae-Man L; Jigeeshu V.D; et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *The Lancet. Respiratory Medicine*. April 6, 2020.p.1-12. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30161-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30161-2/fulltext).
9. Nanshan C; Min Z; Xuan D; Jieming Q; Fengyun G; Yang H; et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. February 15, 2020. Available from: [10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
10. Waleed A; Morten H.M; Yaseen M.A; Mark L; Michelle N.G; Eddy F, Simon O; et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. March, 2020. Available from: <https://www.sccm.org/getattachment/Disaster/SSC-COVID19-Critical-Care-Guidelines.pdf>.
11. Wenling W; Yanli X; Ruqin G; Roujian L; Kai H; Guizhen W; et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *American Medical Association*. March, 2020. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762997>.
12. Ministério da Saúde. *Boletim COE COVID-19: Doença pelo coronavírus 2019*; Abril, 2020.
13. Patel R. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *American Society for Microbiology*; March 26, 2020. p. 1-5. Available from: <https://doi.org/10.1128/mBio.00722-20>.
14. Ministério da Saúde. *Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19, Versão 2*. Abril, 2020.
15. Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem. *Recomendações de uso de métodos de imagem para pacientes suspeitos de infecção pelo COVID-19. Versão 2*. Abril, 2020.

16. Fan E; Brodie D; Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA*. February 20, 2018. p. 698-710. Available from: [10.1001/jama.2017.21907](https://doi.org/10.1001/jama.2017.21907)
17. Xin Y; Jinsong M; Guoxin M; Xingshuo H; Peng Y; Lixin X. The timing and intervention strategy of the new respiratory support for coronavirus pneumonia Chinese. *Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*. 2020. p. 177-180. Available from: <http://rs.yiigle.com/CN112147202003/1184473.htm>
18. Thomas P; Baldwin C; Bissett B; Boden I; Gosselink R; Granger CL; et al. Physiotherapy Management for COVID-19 in the Acute Hospital Setting: Recommendations to guide clinical practice. *Journal of Physiotherapy*. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2020.03.011>.
19. Yang X; Yuan Y; Xu J; Shu H; Xia J; Liu H; et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet. Respiratory Medicine*. February 24, 2020. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
20. Scala R; Heunks L. Highlights in acute respiratory failure. *Eur Respir Rev*. March 05, 2018. p. 1-4. Available from: [<https://doi.org/10.1183/16000617.0008-2018>]
21. Phua J; Weng L; Ling L; Egi M; Lim C; Divatia JV; et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *The Lancet. Respiratory Medicine*. April 06, 2020. p. 1-12. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30161-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30161-2).
22. Alhazzani W; Moller M.H; Arabi Y.M; Loeb M; Gong MN; Fan E; et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020 Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>.
23. Associação de Medicina Intensiva Brasileira. *Manuseio do paciente com infecção pelo Coronavírus COVID-19 e pneumonia e insuficiência respiratória*. SP, março 2020.
24. Smith T; Bushek J; LeClaire A; Prosser T. COVID-19 Drug Therapy. *Elsevier*. 2020. Available from: https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0007/988648/COVID-19-Drug-Therapy_Mar-2020.pdf
25. Sanders J.M; Monogue M.L; Jodlowski T.Z; Cutrell J.B. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA* 2020. doi:10.1001/jama.2020.6019. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727>

26. Yao X; Ye F; Zhang M; Cui C; Huang B; Niu P; et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 [Epub ahead of print] doi: 10.1093/cid/ciaa237. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108130/>
27. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282>
28. Jianfeng Xie; Zhaohui Tong; Xiangdong Guan; Bin Du; Haibo Qiu; Arthur S. Slutsky. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive Care Med*. March; 2020. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05979-7>.
29. Ministério da Saúde. *Protocolo de manejo clínico da COVID-19 na Atenção Especializada* [recurso eletrônico] – 1. ed. rev. 2020.
30. World Health Organization. *Informal consultation on prioritization of candidate therapeutic agents for use in novel coronavirus 2019 infection*. 2020.
31. Wang M; Cao R; Zhang L; Yang X; Liu J; Xu M; et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020; 30:269–271. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0>
32. Sheahan TP; Sims AC; Leist SR; Schafer A; Won J; Brown AJ; et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020; 11:222. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-13940-6>
33. De Wit E; Feldmann F; Cronin J; Jordan R; Okumura A; Thomas T; et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Nat Acad Sci USA*. 2020; 117(12):6771-6776. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7104368/>
34. World Health Organization. *WHOR&D blueprint: ad-hoc expert consultation on clinical trials for Ebola therapeutics*. 2018.
35. Wang Y; Jiang W; He Q; Wang C; Wang B; Zhou P; et al. Early, lo-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. *medRxiv* 2020. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.06.20032342v1>

36. Siemieniuk R.A; Meade M.O; Alonso C.P; Briel M; Evaniew N; Prasad M; et al. Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163:519–528. Available from: <http://unmhospitalist.pbworks.com/w/file/fetch/99125931/0000605-201510060-00397.pdf>
37. Alhazzani W; Moller M.H; Arabi Y.M; Loeb M; Gong M.N; Fan E; et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7101866/>
38. Rice T.W; Rubinson L; Uyeki T.M; Vaughn F.L; John B.B; Miller R.R; et al. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med* 2012; 40:1487–1498. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3653183/>
39. Guan W.J; Ni Z.Y; Hu Y; Liang WH; Ou CQ; He J.X; et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7092819/>
40. Mehta P; McAuley D.F; Brown M; Sanchez E; Tattersall RS; Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 020;395(10229):1033-1034. Available from: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(20\)30628-0.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)30628-0.pdf)
41. Chan J.W; Yuan S; Kok K.H; Kelvin K.W; Hin C; Yang J; et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *The Lancet.* 2020; 395:514-523. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30154-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30154-9/fulltext)
42. Chang D.X.H; Rebaza A; Sharma L.C.S.D. Protecting health-care workers from subclinical coronavirus infection. *The Lancet.* 2020;8:13. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30066-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30066-7/fulltext)
43. Fei Zhou; Ting Yu; Ronghui Du; Guohui Fan; Ying Liu, Zhibo Liu; et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet.* March, 2020. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
44. Peng W; Xu X; Li Y; Cheng L; Zhou X. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int Jour of Oral Sci.* 2020; 12:9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7054527/>

45. Wax R.S; Christian M.D. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. *Canadian Jour of Anest.* 2020;5:568-576. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32052373>
46. Government of Canada . *Infection prevention and control for novel coronavirus (2019-nCoV): interim guidance for acute healthcare settings.* 2020.
47. Liang T. *Hanbook of COVID-19 Prevention and Treatment.* Zhejiang University School of Medicine. 2020. Available from: https://www.ephi.gov.et/images/novel_coronavirus/Handbook-of-COVID-19-Prevention-and-Treatment.pdf
48. ANVISA. Nota técnica GVIMS/GGTES/ANVISA N° 04/2020. *Orientações para serviços de saúde: medidas de prevenção e controle que devem ser adotadas durante a assistência aos casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2).* 2020.
49. Otter J.A; Donsckey C; Douthwaite S; Goldenberg S.D; Weber D.J. Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface contamination. *Jour of Hosp Infec.* 2016;3:235-250. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26597631/>
50. Sizun J; Yu M.W; Talbot P.J. Survival of human coronaviruses 229E and OC43 in suspension and after drying on surfaces: a possible source of hospital-acquired infections. *J Hosp Infect.* 2000; 1:55-60. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11023724>
51. Casanova L; Rutala W.A; Weber D.J; Sobsey M.D. Coronavirus survival on healthcare personal protective equipment. *Infect Control Hosp Epidemiol.*2010. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/infection-control-and-hospital-epidemiology/article/coronavirus-survival-on-healthcare-personal-protective-equipment/C666673A5460A03D3BB996CDE5019C1B>
52. Kampf G; Todt D; Pfaender S; Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *Jour of Hosp Infec.* 2020. Available from: [https://www.journalofhospitalinfection.com/article/S0195-6701\(20\)30046-3/fulltext](https://www.journalofhospitalinfection.com/article/S0195-6701(20)30046-3/fulltext)
53. Ebserh. *Protocolo: Transporte intra-hospitalar de pacientes em ventilação mecânica com COVID-19.* 2020.
54. Sociedade Beneficente Israelita – Albert Einstein. *Manejo novo coronavírus (COVID-19).* 2020.

55. Ministério da Saúde. *Recomendações para acompanhantes e/ou visitantes nos serviços de atenção especializada em saúde durante pandemia de covid-19*. 2020.
56. Ministério da Saúde. *Manejo de corpos no contexto do novo coronavírus COVID 19. Brasília/DF*. 25 de Março de 2020.
57. Associação de Medicina Intensiva Brasileira-AMIB. *Recomendações para o bem-estar emocional da equipe multidisciplinar durante a pandemia pelo Sars-Cov-2: pelo Departamento de Psicologia da AMIB*. SP, março 2020.