

## RECOMENDAÇÕES PARA MANEJO DA COVID-19 PARA SBTMO

### Introdução

Em dezembro de 2019 a China notificou a Organização Mundial de Saúde (OMS) a ocorrência de um surto de pneumonia de etiologia desconhecida. Através de sequenciamento de ácidos nucleicos de amostras clínicas de pacientes com pneumonia foi identificado um novo coronavírus. A rápida expansão do surto na China levou a OMS a declarar a situação como “emergência de saúde pública de interesse internacional” em 31 de janeiro de 2020 (1). Em 12 de fevereiro de 2020, o International Committee on Taxonomy of Viruses denominou o novo coronavírus de SARS CoV-2, e o quadro clínico a ele associado de “Doença pelo Coronavírus 2019” (COVID-19) (2).

Inicialmente limitada a Wuhan, a COVID-19 passou rapidamente a ser relatada em várias cidades chinesas e posteriormente em vários países. No dia 26 de fevereiro foi identificado o primeiro caso de COVID-19 na cidade de São Paulo, em paciente de 61 anos retornando da Itália, um dos países duramente atingidos pela pandemia de COVID-19 (3). Em 12 de março de 2020 a OMS passou a considerar o surto como pandemia (4).

Até 2 de junho de 2020 mais de 6 milhões de casos COVID-19 foram confirmados em todo o mundo, com mais 350 mil óbitos. Atualmente, os Estados Unidos, Brasil e Rússia são os países com maior número de casos, sendo os EUA o país com maior número absoluto de óbitos (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>).

Como se trata de uma infecção emergente, é importante ressaltar que as orientações deste documento serão atualizadas ao longo do tempo, uma vez que as informações tanto sobre o SARS CoV-2 como a COVID-19 estão evoluindo rapidamente. Casos de COVID-19 começam a ser diagnosticados em receptores de transplante de células tronco-hematopoiéticas (TCTH), porém os fatores de risco para desfechos desfavoráveis ainda não foram estabelecidos. Dados do registro de COVID-19 proposto pelo EBMT sugerem menor gravidade em crianças em comparação com adultos e taxas de letalidade de até 30%, maiores portanto que na população em geral.

### Aspectos Clínicos

Na população em geral, a infecção pelo SARS CoV-2 pode se apresentar de forma assintomática (cerca de 30% dos casos) (5), ou com quadros leves, moderados, graves (6). O período de incubação varia de 1 a 14 dias, mas em geral é longo, cerca de 12 dias em 95% dos casos. O quadro clínico se inicia com febre (89%), tosse (72%) e dor muscular (43%). A maioria dos infectados apresenta formas leves da doença (80%), 15% podem necessitar internação e 5% de tratamento em unidade de terapia intensiva. A doença sintomática evolui em 3 fases, a saber: fase aguda ou precoce (2 a 6 dias), fase progressiva (7 a 19 dias) e convalescença (10 a 33 dias) (7). Casos graves podem evoluir rapidamente para quadros críticos com necessidade de ventilação mecânica e alta letalidade (8). Falta de ar com diminuição da saturação de O<sub>2</sub> e aumento da frequência respiratória são indicadores de forma grave da COVID-19 e foram observados em 23% a 35% dos casos relatados inicialmente na China (6,9,10). As taxas de letalidade no mundo estão ao redor de 6% e progressivamente aumentando puxadas por países tais como a França (15,2%), Itália (14,3%), Reino Unido (14%) e Suécia (11,6%) (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html> em 01/06/2020).

Os fatores de risco para mortalidade por COVID-19 em adultos que necessitaram internação são idade acima de 60 anos (OR=1,1; p=0,004); escore SOFA alto (OR = 5,7; p< 0,01) e D-dímero > 1µg/mL (OR 18,4; p=0,003) (11). Em idosos acima de 80 anos, a letalidade ultrapassa 15%. Letalidade de 50% pode ser observada em pacientes que se apresentam na fase crítica da doença (8). Segundo alguns autores, a carga

viral do SARS CoV-2 pode ser até 60 vezes mais alta nos casos graves em comparação com casos leves, e poderia ser usada como um biomarcador prognóstico (12).

Ainda não está claro se o curso da COVID-19 em receptores de TCTH difere da população em geral. A classificação de gravidade da COVID-19 deve seguir os seguintes parâmetros:

Classificação	Critérios Clínicos
Leve	Sintomas leves, sem alterações radiológicas
Moderada	Febre, sintomas respiratórios, alterações radiológicas
Grave	Saturação de O <sub>2</sub> ≤93% em ar ambiente; ou frequência respiratória >30 respirações por minuto; ou PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <300 mmHg
Crítica	Ventilação mecânica; ou choque séptico; ou falência de múltiplos órgãos

## Diagnóstico

**Fase aguda ou precoce:** O padrão ouro no diagnóstico do SARS CoV-2 no momento é a PCR com transcrição reversa (RT-PCR) com protocolos propostos pela OMS e CDC tanto para os ensaios *in-house* como para os comerciais. A amostra respiratória deve ser coletada entre 4-5 dias a 7-10 dias do início dos sintomas para melhor performance do teste. A coleta logo no início dos sintomas pode levar a resultados negativos e deve ser repetida após 72h nos casos fortemente suspeitos. Nesta fase, as amostras respiratórias com maior positividade são o escarro (72%) e o swab nasal (63%) (13). Embora o lavado broncoalveolar apresente maior positividade (93%), o risco de exposição profissional é muito grande e não está recomendado. A detecção em saliva também tem sido investigada e resultados preliminares sugerem que pode ser uma opção (14).

**Fase de convalescença:** A detecção de anticorpos pode ajudar o diagnóstico na fase de convalescença da COVID-19, caso a PCR já tenha se negativado. Até o momento, poucos estudos avaliaram a dinâmica de anticorpos específicos classe IgM e IgG e a duração da imunidade ainda não é bem conhecida. Em alguns estudos observou-se positividade de IgG antes do aparecimento de IgM, e queda nos níveis de IgG mais acelerada que de IgM (15) por volta da oitava semana da doença. Atualmente, testes sorológicos com sensibilidade e especificidade em torno de 90% já estão comercializados (16).

## Tratamento

Ainda não existe vacina nem antiviral 100% efetivo contra o SARS CoV-2. Além de cuidados gerais, antibioticoterapia e suporte ventilatório, alguns protocolos de tratamento têm sido propostos. Algumas drogas foram testadas, tais como cloroquina e hidroxiclороquina, remdesivir, tocilizumab, lopinavir/ritonavir, ribavirina, penciclovir, entre outros.

A hidroxiclороquina é a droga mais frequentemente utilizada, porém até o momento sem definição evidente de seu valor no tratamento da COVID-19. Em breve esperamos ter os resultados de estudos prospectivos controlados por placebo, nas diversas fases da doença, para definir seu real papel. A terapia de plasma coalescente de COVID-19 é outra opção recentemente aprovada pelo FDA americano, e que se mostrou eficaz na pandemia do vírus influenza H1N1, na epidemia de SARS-CoV-1 de 2003, bem como na epidemia de MERS-CoV de 2012. Para possibilitar a avaliação da eficácia desses tratamentos, recomenda-se a inclusão do paciente em algum protocolo de pesquisa, ao invés de escolhas aleatórias.

Para o manejo da COVID-19 em receptores de TCTH recomenda-se: 1) Antiviral, preferencialmente dentro de protocolo de pesquisa definindo qual, quando e como deverá ser usado; 2) Diagnóstico e manejo da

tempestade de citocinas, através de monitorização de proteína C reativa, interleucina-6, ferritina, e plano de introdução de tocilizumab, corticóide, imunoglobulinas ou outras drogas para esse fim; 3) Monitorizar d- dímero frente a possível ocorrência de dano endotelial, e usar heparina profilaticamente (se não contraindicada) para prevenção de trombose (<https://www.ebmt.org/covid-19-webinars>).

### Recomendações

Referentes aos Centros de TCTH
Adiar transplantes não urgentes, especialmente para doenças não-malignas
Separar áreas e equipes para pacientes COVID-positivos e COVID-negativos
Consultas não essenciais devem ser canceladas ou usar telemedicina se possível
Assegurar a disponibilidade das células tronco-hematopoiéticas (CT) congelando o produto antes do início do condicionamento. Caso não seja possível, ter um doador alternativo como back-up
Preferir sangue periférico como fonte de CT, a não ser que haja forte indicação de medula óssea
Visitas devem ser proibidas ou restritas o máximo possível
Garantir treinamento dos funcionários para cuidar de caso suspeito ou confirmado de COVID-19
Funcionários com sintomas respiratórios devem ser testados e afastados por 14 dias
Máscaras cirúrgicas de uso obrigatório por profissionais de saúde dentro do hospital. Garantir EPIs e planejar eventual diminuição do staff devido a afastamentos
Considerar o uso de uniformes (trocar roupas de rua por roupas de hospital) na unidade

Referentes ao Candidato a TCTH
Minimizar o risco de infecção pelo SARS CoV-2 através de isolamento domiciliar 14 dias antes do condicionamento. Evitar consultas não necessárias.
Fazer o teste para SARS CoV-2 pré-admissão, independente de sintomas. Resultado deve estar negativo antes de iniciar o condicionamento
Candidatos com COVID-19: postergar o transplante por 3 meses. Se doença de alto risco, postergar no mínimo 21 dias (preferencialmente 28)* e ter 2 testes negativos com intervalo de 24 horas.
Candidatos com contato com COVID-19: levar em conta o período de incubação máximo do vírus e adiar qualquer procedimento (mobilização, coleta, condicionamento) por 14 dias (preferencialmente 21), e monitorizar aparecimento de sintomas. Confirmar PCR negativo antes do transplante.
Uma vez admitido na unidade, repetir teste de PCR para SARS CoV-2 semanalmente

(\*O prazo proposto baseia-se em estudos que evidenciam detecção do vírus em escarro e swab nasal até 26 dias após o início dos sintomas (17)

Referentes aos Doadores
Doador com COVID-19 deve ser excluído da doação por 3 meses. Em caso de urgência, e não houver doadores alternativos, poderá doar se estiver assintomático há pelo menos 14 dias e com 2 testes negativos com intervalo de 7 dias
Em caso de contato próximo com uma pessoa diagnosticada com SARS-CoV-2, o doador será excluído da doação por pelo menos 28 dias. O doador deve ser acompanhado quanto ao diagnóstico de COVID-19.
O doador será excluído da doação por pelo menos 28 dias, em caso de viagem para áreas de risco de COVID-19 (conforme definido pelas autoridades de saúde), ou tenha contato próximo de pessoa retornando de viagem dessas áreas
Os doadores dentro de 28 dias antes da doação devem estar atentos a boa higiene, evitar locais lotados e grandes reuniões de grupos

<b>Referentes a Receptores de TCTH</b>
Evitar exposição a indivíduos infectados, aderir às práticas de prevenção tais como higiene das mãos e distanciamento social
Evitar viagens. Se necessárias, dar preferência a auto particular. Evitar metro, ônibus, trem e avião
Teste para SARS CoV-2 sempre que houver suspeita de exposição. Repetir se houver forte suspeita de COVID-19 e o teste der resultado negativo (falso negativo)
Paciente com teste positivo para SARS Cov-2 ou outro vírus respiratório deve ser retirados de ambiente com pressão positiva (desligar ou inverter a pressão)
Pelo risco de transmissão ao profissional de saúde, o lavado broncoalveolar (LBA) não é recomendado em caso de COVID-19, a não ser que haja suspeita de co-infecção
Pacientes internados devem repetir a PCR de SARS CoV-2 semanalmente até a alta
Pesquisa de outros vírus respiratórios, especialmente influenza e RSV deve ser incluída na investigação diagnóstica
Pacientes com teste positivo para SARS Cov-2 em amostra de trato respiratório superior devem realizar TC tórax e oximetria para ver se há comprometimento pulmonar
O manejo da COVID-19 inclui o tratamento com antiviral e manejo das complicações tais como tempestade de citocinas (corticoide ou tocilizumabe) e fenômenos trombóticos (heparina profilática ou defibrotida), sempre que possível e dentro de protocolos pré-estabelecidos.
No momento, não se sabe se receptores de TCTH com quadros assintomáticos ou leves de COVID-19 podem se beneficiar de algum tipo de tratamento específico. Em caso de comprometimento pulmonar ou progressão da COVID-19 considerar tratamento, de preferência dentro de algum estudo clínico
Devem ser mantidos a imunossupressão bem como tratamento de co-patógenos bacterianos, fúngicos ou virais
Pacientes com COVID-19 devem ser mantidos em isolamento pelo menos até 14 dias após o desaparecimento de sintomas e orientados quanto a adesão às precauções. Repetir a PCR para avaliar duração da excreção e liberação do isolamento

<b>Referentes ao Profissional de Saúde</b>
Os profissionais de saúde de unidades de TCTH devem ter acesso ao diagnóstico da infecção pelo SARS CoV-2 sempre que expostos, ou na presença de sintomas respiratórios
Dada a alta frequência de infecções assintomáticas, recomenda-se a testagem periódica desses profissionais para avaliação de riscos e organização dos turnos
Em caso de diagnóstico de COVID-19 ou infecção pelo SARS CoV-2 o profissional de saúde deverá ser afastado por 14 dias, e retestado após esse período para poder voltar às suas atividades
O profissional de saúde deve seguir os protocolos locais, institucionais e nacionais referentes a pandemia de COVID-19
O profissional de saúde deve ter acesso garantido a equipamentos de proteção individual (EPI) aprovados para o fim a que se destinam
Em áreas de atendimento a COVID-19, recomenda-se o uso de máscaras N95 ou similares e protetores ocular ou de face que cumulativamente aumentam a proteção (18)
Em outras áreas, o profissional de saúde deve usar máscaras cirúrgicas durante a permanência no serviço de saúde ou em ambiente hospitalar. As máscaras devem ser trocadas periodicamente sempre que houver sujidade ou excesso de umidade
O profissional de saúde deve receber orientação quanto a priorizar o sono, manter boa comunicação com seus colegas, contato com familiares, e manter atividades físicas e de lazer
Frente a sobrecarga de trabalho, cabe às chefias ajudar sua equipe com relação ao manejo do stress, estimulando intervalos de descanso, alimentação saudável, boa hidratação e ambiente colaborativo

## Referencias

1. World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus ( 2019-nCoV ) Situation Report Jan 31st [Internet]. 2020. Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov.pdf?sfvrsn=de7c0f7\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200131-sitrep-11-ncov.pdf?sfvrsn=de7c0f7_4)
2. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, Groot RJ De, Gulyaeva AA, Haagmans BL, et al. The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv.org*. 2020.
3. Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública. Coletiva de Imprensa 26 fev 2020 - COVID19 [Internet]. 2020. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/26/COE-COVID19-COLETIVA-DE-IMPRESA.pdf>
4. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 52 [Internet]. 2020. Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200312-sitrep-52-covid-19.pdf?sfvrsn=e2bfc9c0\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200312-sitrep-52-covid-19.pdf?sfvrsn=e2bfc9c0_4)
5. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, Miller R, Martinez R, Bernstein K, et al. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: Two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020 Apr 9;(January):100118.
6. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: An observational cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;2019(20):1–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309920301985>
7. Yu F, Yan L, Wang N, Yang S, Wang L, Tang Y, et al. Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Mar 28;1–19. Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa345/5812997>
8. Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak in China. *Jama*. 2020;2019:10.1001/jama.2020.2648.
9. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;1199–207.
10. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
11. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, 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* [Internet]. 2020;395(10229):1054–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
12. Liu Y, Yan L, Wan L, Xiang T, Le A, Liu J, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19 Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China Chuan. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;2019(20):2019–20. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2)
13. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;2–3.
14. To KK, Tsang OT-Y, Leung W, Tam AR, Wu T, Lung DC, 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* [Internet]. 2020 Mar;(January). Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309920301961>

15. Du Z, Zhu F, Guo F, Yang B, Wang T. Detection of antibodies against SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *J Med Virol*. 2020;57:1–4.
16. Qu J, Wu C, Li X, Zhang G, Jiang Z, Li X, et al. Profile of IgG and IgM antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Apr 27;29(9):2341–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32337590>
17. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* [Internet]. 2020 Apr 1; Available from: <http://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x>
18. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ, et al. Physical distancing , face masks , and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19 : a systematic review and meta-analysis. 2020;6736(20):1–15.