



Hospital Alemão Oswaldo Cruz
Instituto de Inovação, Pesquisa e Educação
Centro Internacional de Pesquisa
Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Características Clínicas e bioquímicas relacionadas ao agravamento e morte por COVID-19: preditores para o direcionamento para Unidade de Terapia Intensiva.

São Paulo
Março – 2020

**Grupo Elaborador – Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde**

Haliton Alves de Oliveira Junior – Coordenador

Jessica Yumi Matuoka – Pesquisadora

Lays Pires Marra – Pesquisadora

Flávia Cordeiro de Medeiros – Pesquisadora

Patrícia do Carmo Silva Parreira – Pesquisadora

Gabriela Vilela de Brito – Pesquisadora

Especialistas médicos

Amilton Silva Junior

Icaro Boszczowski

Daniela Ghidetti Mangas Catarino

Diretor Executivo de Inovação, Pesquisa e Educação

Kenneth Nunes Tavares de Almeida

Diretor Executivo Médico

Antônio da Silva Bastos Neto

Diretor do Centro Internacional de Pesquisa

Álvaro Avezum Junior

Data da demanda: 16/03/2020

Data da entrega: 18/03/2020 (Relatório preliminar)

Conflitos de Interesse

O grupo elaborador não tem conflitos a declarar.



Contexto

No dia 16 de março de 2020 recebemos a demanda de levantar as evidências precoces disponíveis acerca da COVID – 19 e do SARS-COV-2. Essas evidências serão apresentadas em eixos temáticos e estão estruturadas da seguinte maneira, conforme as perguntas de pesquisa estruturadas:

- 1) Quando (considerando sinais e sintomas; período de doença, etc) deve-se internar o doente com COVID-19 em UTI vs. quarto (ala comum) vs. atenção domiciliar?
- 2) Nos casos de manifestação de COVID – 19 a intubação deve ser precoce? Ou Qual o período ideal para a realização da intubação em pacientes com COVID-19?
- 3) Existem recomendações específicas para doentes renais crônicos (3.1), transplantados (3.2), cardiopatas (3.3) e pacientes oncológicos (3.4)?
- 4) Qual a eficácia e a segurança de agentes antirretrovirais (4.1), tocilizumabe (4.2), ibuprofeno (4.3) e corticosteroides (4.4) no tratamento de pacientes com COVID-19?
- 5) Existe a necessidade de teste precoce em casos leves e moderados não indicativos claros da doença?
- 6) Quais as terapias podem ajudar no controle dos sintomas ou cura do COVID-19?

O presente relatório visa responder à pergunta 1

Metodologia

Desenho de estudo

Revisão rápida da literatura, na qual as etapas de triagem, seleção, extração e avaliação da qualidade metodológica foram feitas por um revisor apenas, com checagem dos dados por outro revisor.

Critérios de elegibilidade

Estudos científicos de qualquer natureza (observacionais, randomizados, revisões [sistemáticas ou não]), avaliando resultados de pesquisa relacionados ao novo coronavírus (SARS-COV-2), que estejam em conformidade com as questões de pesquisa formuladas acima. Serão avaliados estudos nos idiomas inglês, português e espanhol. Não há restrição quanto à idade, sexo ou localidade.

Serão excluídos estudos in-vitro, farmacodinâmicos, em animais e revisões com estado da arte da condição, sem necessariamente estarem atrelados à divulgação de informação clínica relevante.



Fontes de dados

Para responder a esta questão, procuramos por evidências científicas na base de dados primária Medline (Via Pubmed).

Estratégias de busca

Medline

Numa estratégia de busca preliminar, realizamos buscas estruturadas na base de dados Medline (via Pubmed). Num segundo momento, com tempo mais oportuno, incluiremos os resultados da base Embase.

As buscas foram realizadas no dia 17/03/2020. A estratégia de busca conduzida está detalhada no **Quadro 1** abaixo.

Quadro 1: Estratégias de busca conduzidas na base de dados Medline (via Pubmed)

Questão de pesquisa	Estratégia	Resultado (N), referências
Quando (considerando sinais e sintomas; período de doença, etc) deve-se internar o doente com COVID-19 em UTI vs. quarto (ala comum) vs. atenção domiciliar?	((("Inpatients"[Mesh] OR inpatient OR in-patient OR hospitalization)) OR ("Intensive Care Units"[Mesh] OR Intensive Care Unit OR ICU)) AND ((novel coronavirus OR covid-19 OR covid 19 OR covid - 19 OR sars-cov-2 OR sars cov 2))	106

Resultados

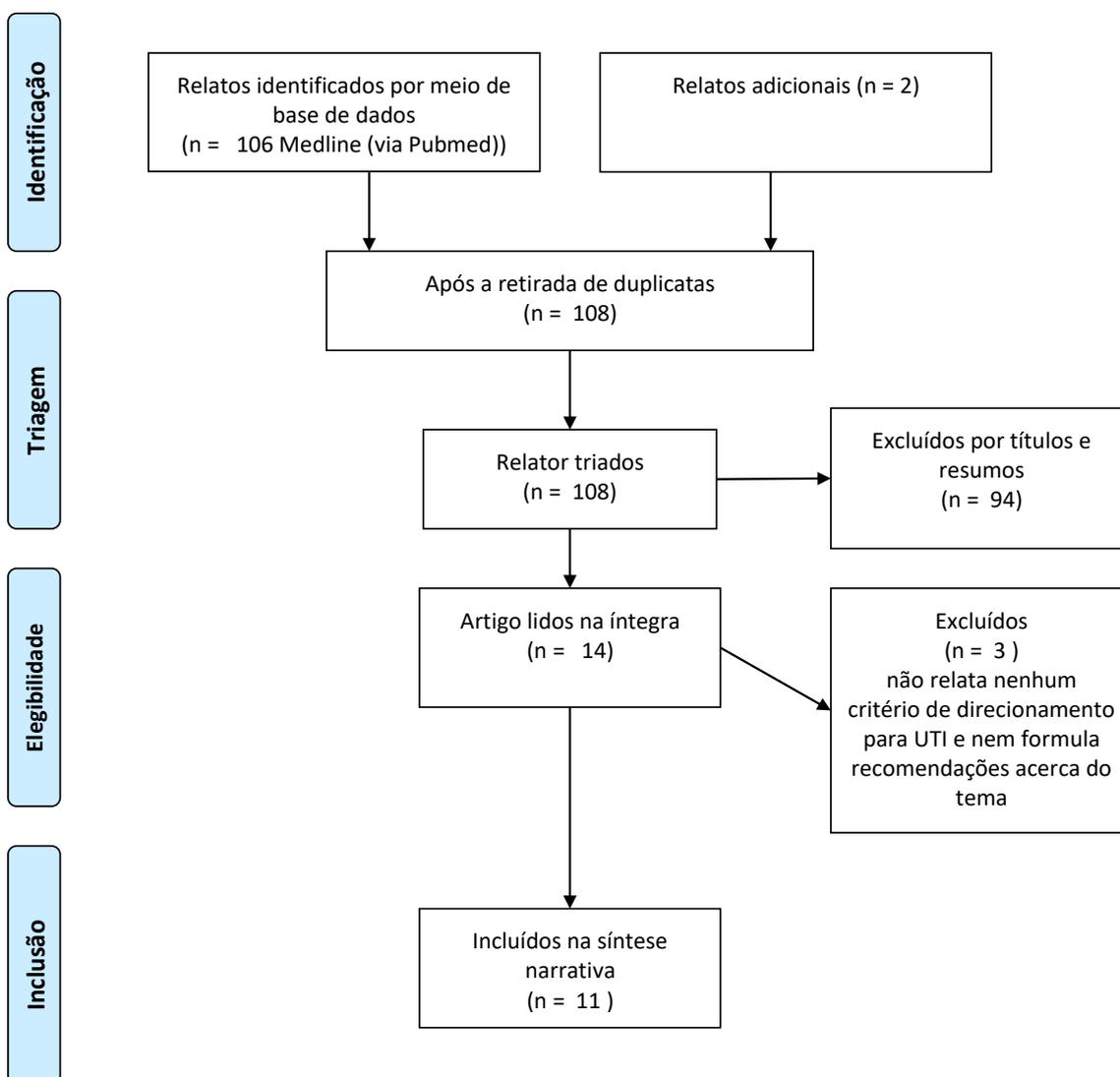
Resultados relacionados à utilização de UTI

Por meio da busca na Base de dados Medline, 106 títulos foram identificados. Após a leitura de títulos e resumos, 94 referências foram excluídas. Duas referências foram identificadas por busca manual (1, 2). Quatorze referências tiveram seus textos completos avaliados quanto à inclusão (1-14). Destas, três foram excluídas por não direcionarem o fluxo de UTI ou não formularem recomendações acerca do tema (1, 12, 13). Dessa maneira, 11 estudos foram considerados elegíveis para a síntese narrativa (2-11, 14). O fluxograma de seleção está exibido na **Figura 1**.

O CDC e ECDC não estabeleceram critérios específicos para a internação em UTI dos pacientes com COVID-19. Inicialmente orientam que os pacientes sejam avaliados quanto a

necessidade clínica de hospitalização, que o isolamento em ambiente domiciliar seja priorizado caso a situação do indivíduo permita. A decisão de monitorar um paciente no ambiente hospitalar ou ambulatorial deve ser tomada caso a caso, a depender da apresentação clínica, da capacidade do paciente de ser monitorado e do risco de transmissão do paciente (CDC, 2020; ECDC, 2020).

Figura 1: Fluxograma de Seleção dos artigos recuperados na base de dados Medline





Dos 14 estudos triados, três foram excluídos após leitura completa do texto. O motivo de exclusão dos estudos está registrado na **Tabela 1** abaixo.

Tabela 1: Motivo de exclusão dos estudos avaliados por leitura completa.

Estudo	Motivo de exclusão
Xu et al., 2020 (12)	Não relata nenhum critério de direcionamento para UTI e nem formula recomendações acerca do tema
Yang et al., 2020 (13)	
Chen et al., 2019 (1)	

Dentre os estudos considerados elegíveis, cinco eram séries de casos (3-5, 7, 8), dois eram coortes retrospectivas (2, 14), uma revisão sistemática (6) e três artigos de opinião/consenso (9-11). A descrição das principais características dos estudos, dos participantes, dos resultados preliminares e do rigor metodológico/risco de viés está exibida na **Tabela 2** abaixo. A avaliação da qualidade geral da evidência está exibida na **Tabela 3**.

Tabela 2: estudos elegíveis, participantes, resultados e rigor metodológico

Autor, ano	Desenho de estudo	população	Resultados em UTI	Risco de viés
Bouadma et al., 2020	Revisão narrativa e relato de casos	4 casos admitidos no Bichat-Claude Bernard reference hospital em Paris, dos quais dois passaram por UTI	<p>A decisão de admissão e alta na UTI deve ser discutida diariamente em colaboração com médicos infectologistas. Se houver suspeita de COVID-19, o paciente deve ser colocado em um quarto isolado e todos os princípios de prevenção e controle de infecção devem ser tomados como nos casos confirmados.</p> <p>A alta da UTI para uma sala de isolamento na enfermaria não tem especificidade em comparação com outro paciente internado na UTI.</p> <p>De acordo com o modelo apresentado, pacientes permanecem até 7 a 8 dias em quarto isolado, antes de adentrarem a UTI. Nos dias 4 e 5, normalmente estão presentes febre, tosse, dispneia, pneumonia bilateral, linfopenia, trombocitopenia, redução do tempo de protrombina e aumento de enzimas hepáticas. Nos dias 6 e 7 há deterioração da capacidade respiratória. A partir do dia 8 é considerada a transição para UTI, com ventilação mecânica e os seguintes sintomas presentes: choque (indica superinfecção), falha renal, sintomas neurológicos e desordem hemostática (Figura 2).</p>	Alto (série de casos)
Guan et al., 2020	Série de casos	1099/7736 (14,2%) pacientes que foram hospitalizados em 552 locais na china, em janeiro de 2020	<p>55 (5,0%) dos pacientes adentraram uma UTI. Desses, 22 eram casos não severos e 33 eram casos severos.</p> <p>O estudo não dá nenhuma recomendação específica sobre quando internar em UTI. No entanto, sintomas como Choque séptico, síndrome respiratória aguda, dano renal agudo e pneumonia estiveram mais presentes nos casos graves (o estudo não estratifica a análise dos sintomas por UTI ou não)</p>	Alto (série de casos)

Autor, ano	Desenho de estudo	população	Resultados em UTI	Risco de viés
Huang et al., 2020	Série de casos	41 pacientes com COVID-19 atendidos ente 16 dez de 2019 a 02 jan 2020 em Wuhan, china.	<p>estudo comparou desfechos clínicos e bioquímicos entre pacientes que adentraram UIT e não.</p> <p>No momento da admissão, comparados aos pacientes que não necessitaram de UTI, os pacientes de UTI:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Apresentavam maior contagem de células brancas (p=0,011); -Maior contagem de neutrófilos (p<0,001); -Linfopenia (p=0,0041); -Maior tempo de protrombina (p=0,012); -Maior concentração de D-dímero (p=0,0042; -Menor concentração de albumina sérica (p<0,001); -Elevação de ALT e AST (p<0,05); -Elevação de bilirrubina sérica (p=0,011); -Elevação de Lactato hidrogenase (p=0,0044; -Elevação plasmática de IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1A e TNFα. <p>Complicações/características mais frequentes em pacientes de UTI vs. os que não adentraram UTI:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Síndrome respiratória aguda (p<0,001); -Dano cardíaco agudo (p=0,017); -Dano renal agudo (p=0,027); -Infecção secundária (p=0,0014); -Uso de corticoides (p=0,013). 	Alto (série de casos)
Li et al., 2020	Revisão sistemática com meta-análise	1527 pacientes com COVID-19 advindos de seis estudos observacionais, os quais relataram a frequência de complicações cardiovasculares em quem foi versus quem não foi para UTI	<p>OBS: importante ressaltar que qualquer conclusão sobre os resultados deste estudo deve ser muito cautelosa. O estudo apresenta diversas inconsistências importantes que impactam nos resultados.</p> <p>De acordo com o estudo, pacientes com COVID-19 de UTI, em relação aos que não precisaram de UTI, apresentam:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Maior prevalência de hipertensão: 28,8% versus 14,1% (RR 2,03, IC95% 1,54; 2,68) I²=41%; -Maior prevalência de doença cardia-cerebrovascular: 16,7% versus 6,2% (OR 3,30, IC95% 2,03; 5,36) I²=26%; -Maior incidência de dano cardíaco: RR = 13,48 (95%IC 3,60; 50,47). <p>O estudo indica que a presença de doenças cardiovasculares é um indicador de direcionamento para UTI. No entanto, é preciso considerar as inadequações e inconsistências do presente estudo</p>	Qualidade criticamente baixa (AMSTAR-2): Não explicita a pergunta de pesquisa; Não cita protocolo; Nenhuma etapa em dupla independente; Não cita a lista de estudos excluídos; Não usa ferramenta adequada para avaliar viés e não interpreta o resultado; Método de combinação dos dados de prevalência na meta-análise é inadequado; Empregam o funnel plot para menos de 10 estudos (baixo poder estatístico)

Autor, ano	Desenho de estudo	população	Resultados em UTI	Risco de viés
Liao et al., 2020	Comunicação curto (relato de experiência)	Experiência do West China Hospital (WCH) (hospital escola) com a manutenção e composição de leitos de UTI	<p>Utilização de leitos comuns: Separação de 402 leitos em local separado da área ambulatorial;</p> <p>UTI: Reservados apenas 50/206 leitos de UTI, com adaptação e remanejamento, caso necessário.</p> <p>Os pacientes foram divididos em quatro categorias de risco com base no escore: baixo, mediano, alto e excepcional. Um médico especialmente designado ou a equipe de cuidados intensivos especiais decidem quais pacientes precisam ser tratados na UTI, levando em consideração a gravidade da doença, a oportunidade de benefício e fontes de apoio (figura 2)</p>	Alto (série de casos)
Wang et al., 2020	Série de casos	138 pacientes hospitalizados no Zhongnan Hospital of Wuhan University, com confirmação de COVID-19. mediana de idade de 56 anos e 54,3% eram homens. 102 não receberam cuidados intensivos e 36 foram adentraram um UTI.	<p>Diferenças significantes de características basais entre pacientes de UTI versus Não UTI:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Idade, mediana (IQR): 66 (57-78) vs. 51 (37-62) (p<0,001); -Comorbidades gerais, N (%): 26 (72.2) vs. 38 (37.3), p<0,001; -hipertensão, N (%): 21 (58.3) vs. 22 (21.6), p<0,001; -Doença cardiovascular, N (%): 9 (25.0) vs. 11 (10.8), p=0,04; -Diabetes, N (%): 8 (22.2) vs. 6 (5.9), p=0,009; -Doença cerebrovascular: 6 (16.7) vs. 1 (1.0), p=0,001; -Anorexia, N (%): 24 (66.7) vs. 31 (30.4), p<0,001; -Dispneia, N (%): 23 (63.9) vs. 20 (19.6), p<0,001; -faringalgia, N (%): 12 (33.3) vs. 12 (11.8), p=0,003; -Tonteira, N (%): 8 (22.2) vs. 5 (4.9), p=0,007; -Dor abdominal, N (%): 3 (8.3) vs. 0 (0), p=0,02. <p>Diferenças significantes em achados laboratoriais entre aqueles pacientes de UTI vs. não UTI (Mediana, IQR):</p> <ul style="list-style-type: none"> -Células brancas (×10⁹/L): 6.6 (3.6-9.8) vs. 4.3 (3.3-5.4), p=0.003; -Neutrófilos (×10⁹/L): 4.6 (2.6-7.9) vs. 2.7 (1.9-3.9), p<0.001; -Linfócitos (×10⁹/L): 0.8 (0.5-0.9) vs. 0.9 (0.6-1.2), p=0.03; -D-dímero (mg/L): 414 (191-1324) vs. 166 (101-285), p<0.001; -lactato-desidrogenase (U/L): 435 (302-596) vs. 212 (171-291), p <0.001; -ALT (U/L): 35 (19-57) vs. 23 (15-36), p=0.007; -AST (U/L): 52 (30-70) vs. 29 (21-38), p <0.001; -bilirrubina total (mmol/L): 11.5 (9.6-18.6) vs. 9.3 (8.2-12.8), p=0.02; -ureia sérica (mmol/L): 5.9 (4.3-9.6) vs. 4.0 (3.1-5.1), P<0,001; -Creatinina sérica (μmol/L): 80 (66-106) vs 71 (58-84), p=0.04; -troponina I hipersensível (pg/mL): 11.0 (5.6-26.4) vs. 5.1 (2.1-9.8), p=0.004; -Procalcitonina ≥ 0,05 N^o (%) : 27 (75.0) vs. 22 (21.6), p<0.001. <p>Diferenças em complicações presentes entre aqueles que foram para UTI versus sem cuidados intensivos, N (%):</p> <ul style="list-style-type: none"> -Choque: 11 (30.6) vs. 1 (1.0), p<0.001; 	Alto (série de casos)

Autor, ano	Desenho de estudo	população	Resultados em UTI	Risco de viés
			<p>-dano cardíaco agudo: 8 (22.2) vs. 2 (2.0), p<0.001; -arritmia: 16 (44.4) vs. 7 (6.9), p<0.001; -Síndrome respiratória aguda: 22 (61.1) vs. 5 (4.9), <0.001.</p> <p>Diferenças significativas entre modalidades terapêuticas UTI vs. Não UTI, N (%): -glicocorticoide: 26 (72.2) vs. 36 (35.3), p<0.001; -Inalação de oxigênio: 4 (11.11) vs. 102 (100), p<0.001; -Ventilação não invasiva: 15 (41.7) vs. 0, p<0.001; -Ventilação invasiva: 17 (47.22) vs. 0, p<0.001; -ECMO: 4 (11.1) vs. 0, p=0.004.</p> <p>O estudo sugere que o aumento de enzimas e de células sanguíneas, atrelado à presença de comorbidades é característica dos pacientes com COVID-19 em UTI, sugerindo que esses critérios possam ser adotados numa eventual triagem.</p>	
Wang J. et al., 2020	Recomendações	Recomendações do National Clinical Research Center for Child Health and Disorders e do Pediatric Committee of Medical Association of Chinese People's Liberation Army sobre a contingência de COVID-19 em neonatos	<p>Este estudo não mostra resultados em grupo de pacientes. No entanto, de acordo com as sociedades que o respaldam, todo neonato com caso confirmado de COVID-19 por teste laboratorial deve ser encaminhado para uma UTI neonatal.</p> <p>Adicionalmente, o estudo recomenda que os recém-nascidos de alto risco, avaliados pela história familiar, devem ser isolados em um quarto individual por pelo menos 14 dias. Se um neonato desenvolver manifestações semelhantes à infecção por 2019-nCoV durante o período de isolamento ou se houver alta suspeita de infecção por 2019-nCoV na admissão, o paciente deve ser imediatamente encaminhado para um hospital designado ou uma unidade designada para a lida com infecção 2019-nCoV.</p>	Alto (Opinião)
Wang L. et al., 2020	Consenso	Recomendações do Working Committee on Perinatal and Neonatal Management for the Prevention and Control of the 2019 Novel Coronavirus Infection	Este estudo não mostra resultados em grupo de pacientes e nem deixa clara uma recomendação quanto ao referenciamento para UTI. No entanto, de acordo com a sociedade que o respalda, todo neonato sintomático ou com caso confirmado de COVID-19 por teste laboratorial deve ser encaminhado para uma UTI neonatal.	Alto (Opinião)

Autor, ano	Desenho de estudo	população	Resultados em UTI	Risco de viés
Xie et al., 2020	Recomendação	Recomendações gerais para COVID-19 com base em evidência produzida na China. Recomendações específicas quanto a indicação de direcionamento para UTI, as quais foram baseadas em dois estudos anteriores (Chen et al., 2020 e Wang et al., 2020).	<p>Eles analisaram dados de 135 pacientes que morreram antes de 30 de janeiro de 2019, na cidade de Wuhan. Idade avançada e sexo masculino eram comuns em pacientes não sobreviventes. Mais de 70% dos pacientes tiveram uma ou mais comorbidades. Hipertensão (48,2%) foi a comorbidade mais comum em pacientes não sobreviventes, seguida por diabetes (26,7%) e cardiopatia isquêmica (17,0%), semelhante aos dados relatados por outros (Chen et al., 2020 e Wang et al., 2020).</p> <p>Recomendação: Deve haver um foco em pacientes de alto risco, por exemplo, do sexo masculino, com > 60 anos e pacientes com comorbidades. Além disso, um protocolo padrão para infecção por SARS-CoV-2 recomendado pela Organização Mundial da Saúde deve ser amplamente implementado (Figura 4).</p>	Alto (Opinião)
Zhou et al. 2020	Coorte retrospectiva	191 pacientes adultos com confirmação de COVID-19 (135 do Jinyintan Hospital e 56 do Wuhan Pulmonary Hospital)	<p>Esta coorte não avaliou especificamente os critérios preditores de um direcionamento do paciente com COVID-19 para a UTI. No entanto, avaliaram os fatores relacionados com o aumento da mortalidade, os quais são, consequentemente, os casos mais graves e relacionados à necessidade de cuidado intensivo.</p> <p>Na análise univariada, ter diabetes, hipertensão e doença coronariana está relacionado ao maior risco de morte por COVID-19. Além disso, Idade avançada, linfopenia, leucocitose e elevados níveis séricos de ALT, lactato desidrogenase, troponina I cardíaca de alta sensibilidade, creatina quinase, dímero d, ferritina sérica, IL-6, tempo de protrombina, creatinina e procalcitonina também foram associados à morte.</p> <p>Na análise multivariada, apenas idade avançada OR = 1.10 (1.03–1.17), p=0,0043; SOFA score OR = 5.65 (2.61–12.23), p<0,0001; e D-dímero >1 µg/mL OR = 18.42 (2.64–128.55), p=0,0033 estavam relacionados com o risco de morte por COVID-19.</p>	<p>Baixo (Avaliado pela NOS scale. Único fator penalizado foi a representatividade dos casos). Modelo múltiplo ajustado por contagem de linfócitos, d-dímero, escore SOFA, doença coronariana e idade.</p>
Wu et al., 2020	Coorte retrospectiva	201 pacientes com pneumonia por COVID-19 confirmada no Jinyintan Hospital in Wuhan, China	<p>Esse estudo não relata fatores específicos comparando aqueles pacientes que acessaram a UTI versus aqueles que não acessaram. No entanto, apresenta comparações entre aqueles que tiveram síndrome respiratória aguda por estresse vs. os que não tiveram e, dentre os que tiveram, aqueles que morreram ou não morreram. São informações relevantes de agravamento que podem subsidiar a indicação de internação em UTI.</p> <p>Fatores independentes associados com o desenvolvimento de síndrome respiratória aguda (modelo bivariado de Cox - HR (IC 95%)):</p> <ul style="list-style-type: none"> -Idade (≥65 vs < 65): 3.26 (2.08-5.11), p <0.001; -Alta temperatura na admissão (≥39°C vs < 39°C): 1.77 (1.11-2.84), p=0.02; -Hipertensão (sim vs não): 1.82 (1.13-2.95), p=0.01; -Diabetes (sim vs. não): 2.34 (1.35-4.05), p=0.002; -Aumento de neutrófilos: 1.14 (1.09-1.19), p <0.001; -Redução de linfócitos: 0.37 (0.21-0.63), p <0.001; 	<p>Moderado (representatividade da amostra e controle por confundidores - apenas análises univariadas e modelos de Cox bivariados)</p>

Autor, ano	Desenho de estudo	população	Resultados em UTI	Risco de viés
			<p>-Aumento de bilirrubina: 1.05 (1.02-1.08), p=0.001; -Aumento de AST: 1.02 (1.01-1.03), p<0.001; -Aumento de ureia: 1.13 (1.09-1.18), p<0.001; -Aumento na glicose: 1.13 (1.08-1.19), p<0.001; -Aumento na proteína C reativa ultra sensível: 4.81 (1.52-15.27), p=0.008; -Aumento de protrombina: 1.56 (1.32-1.83), p<0,001; -Aumento de D-dímero: 1.03 (1.01-1.04), p<0.001;</p> <p>Resumo: Idade mais avançada, febre alta (≥ 39 ° C), comorbidades (por exemplo, hipertensão, diabetes), neutrofilia, linfocitopenia (além de contagens mais baixas de células CD3 e CD4 Tcell), índices elevados de órgãos-alvo (por exemplo, AST, ureia, LDH), elevados índices relacionados à inflamação (proteína C reativa de alta sensibilidade e ferritina sérica) e elevados indicadores relacionados à função de coagulação (PT e D=dímero) foram significativamente associados a maiores riscos de desenvolvimento de síndrome respiratória aguda. Os pacientes que receberam tratamento com metilprednisolona parecem estar mais doentes do que os pacientes que não receberam. Especificamente, uma proporção maior de pacientes que receberam metilprednisolona foi classificada em um grau mais elevados no Índice de Gravidade da Pneumonia⁷ em comparação com pacientes que não receberam metilprednisolona (P = 0,01).</p> <p>Fatores associados com a progressão de síndrome respiratória aguda para morte - modelo bivariado de Cox (HR (IC95%)):</p> <p>-aumento de Idade (≥ 65 vs. < 65): 6.17 (3.26-11.67), p<0.001; -Baixa proporção de febre alta (≥ 39 vs. < 39): 0.41 (0.21-0.82), p=0.01; -elevação de bilirrubina: 1.07 (1.02-1.12), p=0.003; -Aumento de ureia: 1.13 (1.06-1.20), p<0.001; -Aumento de PCR: 1.03 (1.01-1.05), p=0.01; -Aumento de D-dímero: 1.02 (1.01-1.04), p=0.002.</p> <p>A administração de metilprednisolona parece ter reduzido o risco de morte em pacientes com síndrome respiratória aguda (HR, 0,38; IC 95%, 0,20-0,72; P = 0,003)</p>	

Tabela 3: Qualidade geral da evidência avaliada (GRADE)

Avaliação da qualidade							Efeito		Qualidade	Importância
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Unidade de terapia intensiva	Leito comum ou sem comparador		
Indicação de admissão em UTI										
10	estudo observacional	grave ^a	grave ^b	não grave	grave ^c	nenhum	Recomendação geral: Considerar direcionamento para UTI em caso de paciente idoso, com comorbidades (hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares, DPOC), agravamentos (choque, síndrome respiratória aguda, necessidade de ventilação invasiva), com indicadores bioquímicos (Elevação de células brancas, linfopenia, alteração de enzimas hepática, elevação de marcadores inflamatórios (PCR e VHS) e D-dímero) e com elevação do escore SOFA (em média >2). Recomendação para neonatos: Todo neonato sintomático ou com confirmação laboratorial deve ser direcionado para UTI neonatal.		 MUITO BAIXA	Crítico

Explicações

a. Os estudos se tratam de séries de casos pequenas, a maioria não comparativa. Alguns estudos são de opinião sem se basear em literatura extensiva.

b. Além da positividade para COVID-19 os estudos não definem outros critérios de elegibilidade mais rígidos que permitam que a população seja mais homogênea. Ademais, também não empregam ferramentas como Propensity Score a posteriori.

c. Apesar de todos os estudos terem sido conduzidos na China, o método de seleção, a gravidade, a forma de avaliação e os desfechos relatados variam. Nos estudos que apresentaram a relação univariada de desfechos clínicos e bioquímicos com o agravamento da condição (COVID-19) percebe-se uma certa tendência, mas não se pode afirmar que seja precisa.

Considerações finais e Recomendações

A decisão de admissão e alta na UTI deve ser discutida diariamente em colaboração com médicos infectologistas. Se houver suspeita de COVID-19, o paciente deve ser colocado em um quarto isolado e todos os princípios de prevenção e controle de infecção devem ser tomados como nos casos confirmados (3).

De acordo com o modelo apresentado (3), pacientes permanecem até 7 a 8 dias em quarto isolado, antes de adentrarem a UTI. Nos dias 4 e 5, normalmente estão presentes febre, tosse, dispneia, pneumonia bilateral, linfopenia, trombocitopenia, redução do tempo de protrombina e aumento de enzimas hepáticas. Nos dias 6 e 7 há deterioração da capacidade respiratória. A partir do dia 8 é considerada a transição para UTI, com ventilação mecânica e os seguintes sintomas presentes: choque (indica superinfecção), falha renal, sintomas neurológicos e desordem hemostática (Figura 2).

Figura 2: Modelo de evolução de casos com infecção por SARS-CoV-2 exibindo a dinâmica entre quarto isolado e unidade de Terapia Intensiva (Adaptado de Bouadma et al., 2020)

Typical features according to current publications Age Mean (SD) 55.5 (13-1), Male (68%) Exposure to Huanan seafood market in Wuhan, China (49%) Chronic medical underlying illness (51%) Admission to Intensive Care Unit (23%)		FIRST WEEK				SECOND WEEK				
		WARD Illness day 4	WARD Illness day 5	WARD Illness day 6	WARD Illness day 7	WARD/ICU Illness day 8	ICU Illness day 9	ICU Illness day 10	ICU Illness day 11	
INCUBATION PERIOD and ONSET OF SYMPTOMS 3 DAYS AGO	REPEATED SAMPLING OF THE NASOPHARYNX AND TRACHEAL ASPIRATES (IF INTUBATED) BY rRT-PCR FOR THE COVID-19	Initial important viral shedding			Decrease of the viral shedding sometimes associated with transient respiratory deterioration		Respiratory failure, increase of the viral shedding and viremia or Decrease of the viral shedding, and superinfections		Duration of viral excretion unknown	
	OXYGEN THERAPY AND MECHANICAL VENTILATION	NO		Consider oxygen support	FNC	FNC followed by MV	MV		MV	
	ORGAN FAILURE	Typical signs according to current publications Fever, cough, and shortness of breath (15%) bilateral pneumonia (75%), lymphopenia (35%), thrombocytopenia (12%), prothrombin time decreased (30%), elevated liver enzyme levels (about 30%)			Deterioration of respiratory status with most often spontaneous recovery		ARDS If shock beware of superinfections ⚠️ Possible renal failure Neurological failure unlikely Hemostasis disorders			YES
	CO-INFECTION/SUPERINFECTION	NOT LIKELY					Consider a possible HAP/VAP and other nosocomial infections (see text for diagnostic procedures)			Profound immune paralysis and late onset infections
	ANTIBIOTICS	NO					Consider antibiotic therapy			YES
	ANTIVIRAL AGENTS	NO					Consider antiviral agents if deterioration ^a			
LONG TERM INFO PENDING										

FNC = flow nasal cannula; HFNC = high flow nasal cannula; HAP = healthcare-associated pneumonia; VAP = ventilator-associated pneumonia; MV = Mechanical ventilation;
^a The use of immunomodulation including corticosteroids is unlikely but debated

Um estudo chinês (4) mostrou que sintomas como choque séptico, síndrome respiratória aguda, dano renal agudo e pneumonia estiveram mais presentes nos casos graves, não necessariamente em UTI, pois o estudo não estratifica. No entanto, essas condições são indicativas de que um cuidado intensivo seja necessário.

Nesse sentido, é importante adotar uma estratégia logística adequada para utilização de locais de atendimento ao doente com COVID-19. Um estudo chinês (7), realizado no hospital

da do oeste da China, exibiu que foram reservados apenas 50/206 leitos de UTI, para tratar a condição, com adaptação e remanejamento, caso necessário. Os pacientes foram divididos em quatro categorias de risco com base em um escore: baixo, mediano, alto e excepcional (Figura 3). Um médico especialmente designado ou a equipe de cuidados intensivos especiais decidem quais pacientes precisam ser tratados na UTI, levando em consideração a gravidade da doença, a oportunidade de benefício e fontes de apoio.

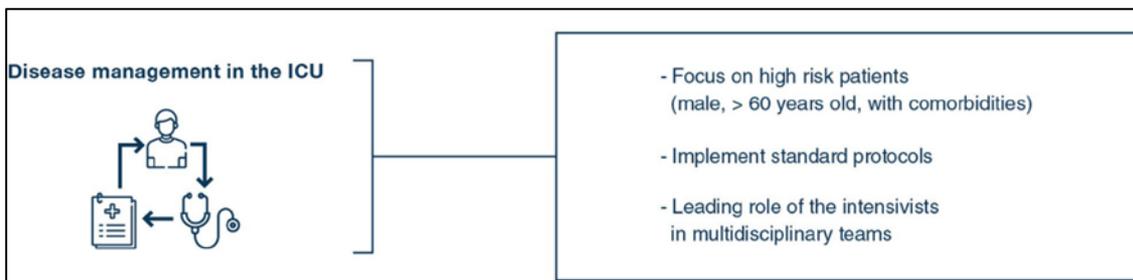
Figura 3: Critérios de risco que podem ser adotados para a definição de casos que devem ir para UTI (Adaptado de Liao et al., 2020).

Score	Risk Grading	Warning Level	Monitoring Frequency	Clinical Response	Solution
0	/		Q12h	Routine Monitoring	/
1 - 4	Low	Yellow	Q6h	Bedside evaluation by nurse	Maintain existing monitoring/ Increase monitoring frequency/ Inform doctor
5 - 6 or 3 in one parameter	Medium	Orange	Q1-2h	Bedside nurse notifies doctor for evaluation	Maintain existing treatment/ Adjust treatment plan/ CCRRT* remote consultation
≥7	High	Red	Continuous	Bedside nurse notifies doctor for emergency bedside evaluation/ CCRRT remote consultation	CCRRT on-site consultation
≥7	High	Black	Continuous	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Patients are extremely severe with irreversible end-stage diseases facing death, such as serious irreversible brain injury, irreversible multiple organ failure, end-stage chronic liver or lung disease, metastatic tumors, etc. ✓ Should be discussed urgently by the expert group about the admission decision. 	

Uma revisão sistemática (6) e dois estudos de série de casos, avaliaram fatores de agravamento para COVID-19, quando se compara aqueles pacientes em UTI versus leito sem UTI. Em geral esses estudos mostraram que pacientes em UTI apresentam elevação de células brancas sanguíneas, linfopenia, idade avançada, elevação de enzimas hepáticas, presença de comorbidades (doenças cardiovasculares, hipertensão diabetes, DPOC entre outras) e elevação de D-dímero. Além disso, estes estudos mostram que os pacientes com COVID-19 em UTI podem ter mais complicações como choque, dano cardíaco agudo e síndrome respiratória aguda por estresse. Associado a isso, esses pacientes em UTI têm maior propensão a receberem corticosteroides, ECMO e respiração invasiva.

Um estudo Chinês de opinião (11) coloca que deve haver um foco em pacientes de alto risco, por exemplo, do sexo masculino, idade > 60 anos e pacientes com comorbidades (Figura 4).

Figura 4: recomendações de fatores relacionados a aumento de risco de morte por COVID-19 que podem ser indicativos de direcionamento à UTI.



Adicionalmente, dois estudos de coorte retrospectiva avaliaram fatores preditores de agravamento com síndrome respiratória aguda por estresse (2) e, também, de risco aumento de morte (2, 14). Conforme Zhou et al., 2020, ter diabetes, hipertensão e doença coronariana está relacionado ao maior risco de morte por COVID-19. Além disso, Idade avançada, linfopenia, leucocitose e elevados níveis séricos de ALT, lactato desidrogenase, troponina I cardíaca de alta sensibilidade, creatina quinase, dímero d, ferritina sérica, IL-6, tempo de protrombina, creatinina e procalcitonina também foram associados à morte. Numa análise por regressão múltipla, idade avançada, aumento de D-dímero e aumento no Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), foram preditores independentes de morte. O estudo de Wu et al., 2020, mostra resultados semelhantes como fatores univariados de risco para síndrome respiratória aguda. Adicionalmente, este estudo mostra que, aqueles pacientes que progrediram de síndrome respiratória para morte eram mais idosos, com baixa proporção de febre alta (≥ 39 vs. < 39), com elevação de bilirrubina, aumento de ureia, aumento de proteína C reativa, e aumento de D-dímero. Ademais, esse estudo mostra que o uso de corticosteroides em pacientes com síndrome respiratória aguda reduz o risco de morte (HR, 0,38; IC 95%, 0,20-0,72).

Dois estudos chineses teceram recomendações quanto ao cuidado de neonatos (9, 10). De acordo com estes estudos, todo neonato sintomático ou com caso confirmado de COVID-19 por teste laboratorial deve ser encaminhado para uma UTI neonatal.

Recomendação geral: Considerar direcionamento para UTI em caso de paciente idoso, com comorbidades (hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares, DPOC), agravamentos (choque, síndrome respiratória aguda, necessidade de ventilação invasiva), com indicadores bioquímicos (Elevação de células brancas, linfopenia, alteração de enzimas hepática, elevação



de marcadores inflamatórios (PCR e VHS) e D-dímero) e com elevação do escore SOFA (em média >2).

Recomendação para neonatos: Todo neonato sintomático ou com confirmação laboratorial deve ser direcionado para UTI neonatal.

Fluxograma para atendimento pacientes respiratórios sintomáticos no Pronto Atendimento.

Com base no *Dossiê Características Clínicas e bioquímicas relacionadas ao agravamento e morte por COVID-19: preditores para o direcionamento para Unidade de Terapia Intensiva* do HAOC foi criado um fluxograma para atendimento inicial de pacientes com sintomas respiratórios sintomáticos no Pronto Atendimento para infecções suspeitas ou confirmadas para COVID-19.

No atendimento inicial os pacientes devem ser estratificados de acordo com sintomas respiratórios relacionados ao trato respiratório superior ou inferior e fatores de risco identificados relacionados à infecção por COVID (*Li et al*).

Estratificar todo paciente no primeiro atendimento de acordo com:

- 1) Sintomas respiratórios
 - a. Trato respiratório superior
 - i. Tosse, coriza, dor de garganta e
 - ii. Ausência dos critérios atribuídos ao trato respiratório inferior (ver abaixo)
 - b. Trato respiratório inferior
 - i. $sO_2 < 92\%$ e/ou $FR > 22$ irpm

- 2) Fatores de risco para complicações clínicas (*Li et al, 2020; Wang et al 2020 Xie et al., 2020*) compreendendo:
 - i. Idade ≥ 65 anos
 - ii. Presença de Comorbidades (hipertensão, diabetes, doença pulmonar prévia, doença cardiovascular, doença cerebrovascular, imunossupressão)
 - iii. Uso de corticoide ou imunossupressores



- a. Baixo risco: ausência dos fatores de risco acima
- b. Alto risco: presença de um ou mais fatores de risco acima.

Dessa forma, quatro cenários possíveis foram definidos:

Fatores de risco para complicações clínicas	Sintomas respiratórios	
	Trato respiratório superior	Trato respiratório inferior
Alto risco	Grupo B	Grupo D
Baixo risco	Grupo A	Grupo C

GRUPO B	GRUPO D
<p>Alto risco /Trato respiratório superior</p> <ul style="list-style-type: none"> Avaliar oximetria de pulso Solicitar pesquisa etiológica viral, incluindo teste rápido para influenza e VSR, se disponível. RT-PCR para SARS-CoV2, se disponível Solicitar TC de tórax a critério médico. Calcular qSOFA <ul style="list-style-type: none"> qSOFA = 0: alta hospitalar qSOFA ≥ 1: internação hospitalar* Se alta hospitalar fornecer orientações sobre sinais de alarme para retorno. Se internação hospitalar solicitar exames: hemograma, PCR, glicemia, ureia, creatinina, bilirrubina total e frações, ferritina, troponina, D-dímero, DHL, coagulograma. 	<p>Alto risco/ Trato respiratório inferior</p> <ul style="list-style-type: none"> Avaliar oximetria de pulso Solicitar TC de tórax Solicitar hemograma, PCR, glicemia, ureia, creatinina, bilirrubina total e frações, ferritina, troponina, D-dímero, DHL, coagulograma Solicitar pesquisa etiológica viral, incluindo teste rápido para influenza e VSR, se disponível Solicitar RT-PCR para SARS-CoV2 Iniciar oseltamivir se pesquisa viral não disponível ou aguardando resultado; Antibiótico se sinais de sepse. Calcular qSOFA <ul style="list-style-type: none"> qSOFA ≥ 1: internação hospitalar*

GRUPO A**Baixo risco/ Trato respiratório superior**

- Calcular qSOFA:
 - qSOFA = 0: alta hospitalar
 - qSOFA ≥ 1: internação hospitalar*
- Se alta hospitalar fornecer orientações sobre sinais de alarme para retorno.
- Se internação hospitalar solicitar exames: hemograma, PCR, glicemia, ureia, creatinina, bilirrubina total e frações, ferritina, troponina, D-dímero, DHL, coagulograma.

GRUPO C**Baixo Risco/ Trato respiratório inferior**

- Avaliar oximetria de pulso e solicitar TC de tórax
- Solicitar hemograma, PCR, glicemia, ureia, creatinina, bilirrubina total e frações, ferritina, troponina, D-dímero, DHL, coagulograma.
- Solicitar pesquisa etiológica viral, incluindo teste rápido para influenza e VSR, se disponível
- Solicitar RT-PCR para SARS-CoV2, se disponível.
- Iniciar oseltamivir se pesquisa viral não disponível ou aguardando resultado.
- Antibiótico se sinais de sepse
- Calcular qSOFA
 - qSOFA = 0: alta hospitalar
 - qSOFA ≥ 1: internação hospitalar*

1. Critérios de internação*:

Critério de internação na UTI:

- qSOFA ≥ 2 ou
- qSOFA = 1 e sO₂ ≤ 92%
- Insuficiência respiratória aguda com necessidade de ventilação mecânica invasiva
- Necessidade de oxigênio suplementar acima de 2L/min para saturação acima de 92%

- Hipotensão arterial (PAM < 65mmHg ou PAS < 90 mmHg)
- Frequência Respiratória acima de 30 ipm persistente

Critério de internação na Unidade de Internação

- qSOFA = 1 ou
- Paciente do grupo B com tomografia evidenciando lesão sugestiva de infecção por COVID-19.

Critérios avaliados para calcular qSOFA

- Frequência respiratória > 22 irpm (1 ponto)
- Pressão arterial sistólica < 100 mmHg (1 ponto)
- Alteração do nível de consciência (1 ponto)

Referências

1. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10223):507-13.
2. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020.
3. Bouadma L, Lescure FX, Lucet JC, Yazdanpanah Y, Timsit JF. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive care medicine*. 2020.
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine*. 2020.
5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10223):497-506.
6. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2020.
7. Liao X, Wang B, Kang Y. Novel coronavirus infection during the 2019-2020 epidemic: preparing intensive care units-the experience in Sichuan Province, China. *Intensive care medicine*. 2020;46(2):357-60.
8. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020.
9. Wang J, Qi H, Bao L, Li F, Shi Y. A contingency plan for the management of the 2019 novel coronavirus outbreak in neonatal intensive care units. *The Lancet Child & adolescent health*. 2020.



10. Wang L, Shi Y, Xiao T, Fu J, Feng X, Mu D, et al. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First edition). *Annals of translational medicine*. 2020;8(3):47.
11. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Intensive care medicine*. 2020.
12. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ (Clinical research ed)*. 2020;368:m606.
13. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2020.
14. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*. 2020.

CDC. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). Page last reviewed: March 7, 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html#foot01>

ECDC. Infection prevention and control for COVID-19 in healthcare settings. March 2020. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-infection-prevention-and-control-healthcare-settings-march-2020.pdf>