

## PROGRAMA DE VOLUNTARIADO ACADÊMICO

### TRADUÇÃO LIVRE DE ARTIGOS CIENTÍFICOS SOBRE O COVID-19

Este projeto visa realizar a tradução livre de artigos científicos relacionados ao COVID-19, publicados em revistas internacionais de renome, com o objetivo de fornecer material traduzido e facilitar a compreensão e acesso à informação relevante aos profissionais de saúde de diversas áreas e a população em geral. Não há conflitos de interesse.

**Título original:** Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19)

**Autores:** Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

**Publicado em:** May 5, 2020.

**DOI:**

### Orientação clínica provisória para tratamento de pacientes com doença confirmada por coronavírus (COVID-19)

#### Resumo das alterações recentes

Revisões foram feitas em 20 de maio de 2020, para refletir o seguinte:

- Consulte as novas orientações para Considerações sobre avaliação e gerenciamento de recém-nascidos em risco para COVID-19

Revisões foram feitas em 15 de maio de 2020, para refletir o seguinte:

- Informações atualizadas para tratamento pediátrico

Revisões foram feitas em 12 de maio de 2020, para refletir o seguinte:

- Novas informações sobre a hipercoagulabilidade associada ao COVID-19
- Conteúdo e recursos atualizados para incluir novas Diretrizes de Tratamento do NIH
- Revisões menores para maior clareza

Esta orientação provisória é para médicos que cuidam de pacientes com infecção confirmada com coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), o vírus que causa a doença de coronavírus 2019 (COVID-19). O CDC atualizará essas orientações provisórias à medida que mais informações estiverem disponíveis.

#### Apresentação clínica

#### Período de incubação

Pensa-se que o período de incubação do COVID-19 se estenda até 14 dias, com um tempo médio de 4-5 dias a partir da exposição aos sintomas.<sup>1-3</sup> Um estudo relatou que 97,5% das pessoas com COVID-19 que desenvolvem

sintomas o farão dentro de 11,5 dias após a infecção por SARS-CoV-2.<sup>3</sup>

## **Apresentação**

Os sinais e sintomas da COVID-19 presentes no início da doença variam, mas ao longo da doença, a maioria das pessoas com COVID-19 experimentará o seguinte<sup>1,4-9</sup>:

- Febre (83–99%)
- Tosse (59-82%)
- Fadiga (44-70%)
- Anorexia (40-84%)
- Falta de ar (31-40%)
- Produção de escarro (28-33%)
- Mialgia (11-35%)

Apresentações atípicas foram descritas, e idosos e pessoas com comorbidades médicas podem apresentar atraso na apresentação de febre e sintomas respiratórios.<sup>10,11</sup> Em um estudo com 1.099 pacientes hospitalizados, a febre estava presente em apenas 44% na admissão hospitalar, mas posteriormente se desenvolveu em 89% durante a internação.<sup>1</sup> Cefaleia, confusão, rinorréia, dor de garganta, hemoptise, vômito e diarreia foram relatados, mas são menos comuns (<10%).<sup>1,4-6</sup> Algumas pessoas com COVID-19 apresentaram sintomas gastrointestinais, como diarreia e náusea, antes de desenvolver febre e sinais e sintomas do trato respiratório inferior.<sup>9</sup> Anosmia ou ageusia antes do início dos sintomas respiratórios foram relatados anedoticamente<sup>12</sup>, mas são necessárias mais informações para entender seu papel na identificação da COVID-19.

Vários estudos relataram que os sinais e sintomas da COVID-19 em crianças são semelhantes aos adultos e geralmente são mais leves em comparação aos adultos.<sup>13-17</sup> Para obter mais informações sobre a apresentação clínica e o curso em crianças, consulte [Informações para profissionais de saúde pediátricos](#).

## **Infecção assintomática e pré-sintomática**

Vários estudos documentaram a infecção por SARS-CoV-2 em pacientes que nunca desenvolvem sintomas (assintomáticos) e em pacientes ainda não sintomáticos (pré-sintomáticos).<sup>14,16,18-28</sup> Como as pessoas

assintomáticas não são rotineiramente testadas, a prevalência de infecção assintomática e a detecção de infecção pré-sintomática não são bem conhecidas. Um estudo constatou que 13% dos casos confirmados por RT-PCR de infecção por SARS-CoV-2 em crianças eram assintomáticos.<sup>14</sup> Outro estudo de residentes qualificados em instalações de enfermagem infectados com SARS-CoV-2 de um profissional de saúde demonstrou que metade era assintomática ou pré-sintomática no momento da avaliação e do teste do rastreamento de contato.<sup>25</sup> Os pacientes podem apresentar anormalidades na imagem do tórax antes do início dos sintomas.<sup>19,20</sup> Alguns dados sugerem que a infecção pré-sintomática tendia a ser detectada em indivíduos mais jovens e era menos provável que estivesse associada à pneumonia viral.<sup>19,20</sup>

## **Transmissão assintomática e pré-sintomática**

Estudos epidemiológicos documentaram a transmissão de SARS-CoV-2 durante o período de incubação pré-sintomático<sup>19,29-31</sup>, e a transmissão assintomática foi sugerida em outros relatos.<sup>21,22,32</sup> Os Estudos virológicos também detectaram SARS-CoV-2 com limiares de baixo ciclo de RT-PCR, indicando maiores quantidades de RNA viral e vírus viáveis cultivados entre pessoas com infecção por SARS-CoV-2 assintomática e pré-sintomática.<sup>23,25,28,33</sup> O grau exato de disseminação de RNA viral da SARS-CoV-2 que confere risco de transmissão ainda não está claro. Pensa-se que o risco de transmissão seja maior quando os pacientes são sintomáticos, pois a disseminação viral é maior no momento do início dos sintomas e diminui ao longo de vários dias a semanas.<sup>33-36</sup> No entanto, a proporção de transmissão de SARS-CoV-2 na população devido a infecção assintomática ou pré-sintomática em comparação com infecção sintomática não é clara.<sup>37</sup>

## **Curso clínico**

### **Gravidade da doença**

A maior coorte de mais de 44.000 pessoas com COVID-19 da China mostrou que a gravidade da doença pode variar de leve a crítica:<sup>38</sup>

- Leve a moderado (sintomas leves até pneumonia leve): 81%
- Grave (dispneia, hipóxia ou > 50% de envolvimento pulmonar na imagem): 14%

- Crítico (insuficiência respiratória, choque ou disfunção do sistema de múltiplos órgãos): 5%

Neste estudo, todas as mortes ocorreram entre pacientes com doença crítica e a taxa geral de mortalidade de casos foi de 2,3%.<sup>38</sup> A taxa de mortalidade de casos em pacientes com doença crítica foi de 49%.<sup>38</sup> Entre as crianças na China, a gravidade da doença foi menor, com 94% com doença assintomática, leve ou moderada, 5% com doença grave e <1% com doença crítica.<sup>14</sup> Entre os casos de COVID-19 nos EUA com disposição conhecida, a proporção de pessoas que foram hospitalizadas foi de 19%.<sup>39</sup> A proporção de pessoas com COVID-19 internadas em unidade de terapia intensiva (UTI) foi de 6%.<sup>39</sup>

### Progressão Clínica

Entre os pacientes que desenvolveram doença grave, o tempo médio para dispnéia variou de 5 a 8 dias, o tempo médio para síndrome da angústia respiratória aguda (SDRA) variou de 8 a 12 dias, e o tempo médio para internação na UTI variou de 10 a 12 dias.<sup>5,6,10,11</sup> Os médicos devem estar cientes do potencial de alguns pacientes se deteriorarem rapidamente uma semana após o início da doença. Entre todos os pacientes hospitalizados, uma faixa de 26% a 32% dos pacientes foi internada na UTI.<sup>6,8,11</sup> Entre todos os pacientes, um intervalo de 3% a 17% desenvolveu SDRA em comparação com um intervalo de 20% a 42% para pacientes hospitalizados e 67% a 85% para pacientes internados na UTI.<sup>1,4-6,8,11</sup> A mortalidade entre os pacientes internados na UTI varia de 39% a 72%, dependendo do estudo.<sup>5,8,10,11</sup> O tempo médio de hospitalização entre os sobreviventes foi de 10 a 13 dias.<sup>1,6,8</sup>

### Fatores de risco para doença grave

A idade é um forte fator de risco para doença grave, complicações e morte.<sup>1,6,8,10,11,38-41</sup> Entre mais de 44.000 casos confirmados de COVID-19 na China, a taxa de mortalidade de casos foi maior entre os idosos: ≥80 anos: 14,8%, 70-79 anos: 8,0%, 60-69 anos: 3,6%, 50-59 anos: 1,3%, 40-49 anos: 0,4%, <40 anos: 0,2%.<sup>38,42</sup> Os primeiros dados epidemiológicos nos EUA sugerem que a taxa de mortalidade foi maior em pessoas com idade ≥85 anos (faixa de 10% a 27%), seguida por 3% a 11% nas idades de 65 a 84 anos, 1% a 3% nas idades 55-64 anos e <1% para idades de 0 a 54 anos.<sup>39</sup>

Os pacientes na China sem condições médicas subjacentes relatadas apresentaram uma taxa de mortalidade geral de 0,9%, mas a taxa de mortalidade foi maior para pacientes com comorbidades: 10,5% para aqueles com doença cardiovascular, 7,3% para diabetes e aproximadamente 6% cada para doença respiratória crônica, hipertensão e câncer.<sup>42</sup> Doenças cardíacas, hipertensão, acidente vascular cerebral prévio, diabetes, doença pulmonar crônica e doença renal crônica foram todas associadas ao aumento da gravidade da doença e a resultados adversos.<sup>1,6,10,11,38,42,43</sup> Considerando as diferenças de idade e prevalência de doença subjacente, a mortalidade associada ao COVID-19 nos Estados Unidos foi semelhante à China.<sup>24,39,40</sup>

### Reinfecção

Não há dados sobre a possibilidade de reinfecção por SARS-CoV-2 após a recuperação do COVID-19. A liberação de RNA viral diminui com a resolução dos sintomas e pode continuar por dias a semanas.<sup>10,33,34</sup> No entanto, a detecção de RNA durante a convalescença não indica necessariamente a presença de vírus infeccioso viável. A recuperação clínica foi correlacionada com a detecção de anticorpos IgM e IgG que sinalizam o desenvolvimento de imunidade.<sup>36,44-46</sup>

### Teste Viral

O diagnóstico de COVID-19 requer a detecção de RNA da SARS-CoV-2 por reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR). A detecção do RNA viral SARS-CoV-2 é melhor em amostras de nasofaringe em comparação com amostras de garganta.<sup>33,47</sup> As amostras respiratórias inferiores podem ter melhor rendimento que as amostras respiratórias superiores.<sup>33,47</sup> O RNA da SARS-CoV-2 também foi detectado nas fezes e no sangue.<sup>13,34,44,48</sup> A detecção do RNA da SARS-CoV-2 no sangue pode ser um marcador de doença grave.<sup>52</sup> A liberação de RNA viral pode persistir por períodos mais longos entre os idosos e aqueles que tiveram doenças graves que requerem hospitalização. (amplitude média de liberação viral entre pacientes hospitalizados de 12 a 20 dias).<sup>10,33-36</sup>

Foi relatada infecção tanto com SARS-CoV-2 quanto com outros vírus respiratórios, e a detecção de outro patógeno respiratório não descarta o COVID-19.<sup>50</sup> Para obter mais informações sobre testes e coleta, manuseio e armazenamento de amostras,

visite [Avaliando e testando pessoas para a doença de coronavírus 2019 \(COVID-19\)](#) e [Perguntas frequentes sobre os testes COVID-19 em laboratórios](#).

## Achados laboratoriais e radiográficos

### Achados laboratoriais

Linfopenia é o achado laboratorial mais comum na COVID-19, presente em até 83% dos pacientes hospitalizados<sup>1,5</sup>. Linfopenia, neutrofilia, aumento da alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase séricas, aumento da desidrogenase láctica, aumento da PCR e altos níveis de ferritina podem estar associados com maior gravidade da doença<sup>1,5,6,7,10,51</sup>. Aumento do D-dímero e linfopenia foram associados com mortalidade<sup>8,10</sup>. A procalcitonina geralmente está normal à admissão, mas pode aumentar naqueles admitidos na UTI<sup>4,6</sup>. Pacientes com doença crítica apresentaram altos níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios, sugerindo potencial desregulação imunológica.<sup>5,52</sup>

### Achados radiográficos

Radiografias de tórax de pacientes com COVID-19 demonstram tipicamente consolidação bilateral do espaço aéreo, apesar de que os pacientes podem ter radiografias de tórax sem particularidades no início da doença<sup>1,5,53</sup>. Imagens de TC de tórax de pacientes com COVID-19 tipicamente demonstram opacidades em vidro fosco periféricas bilaterais<sup>4,8,38,54-63</sup>. Por ser inespecífico esse padrão da imagem da TC, além de sua sobreposição com outras infecções, o valor diagnóstico da TC para a COVID-19 pode ser baixo e dependente de interpretação radiográfica<sup>55,64</sup>. Um estudo descobriu que 56% dos pacientes com 2 dias de diagnóstico tinham TC normal<sup>56</sup>. Outros estudos, diferentemente, identificaram anormalidades na TC em pacientes antes da detecção do RNA do SARS-CoV-2<sup>54,65</sup>. Tendo em vista a variabilidade nos achados de imagem torácica, a radiografia de tórax ou a TC isoladamente não são recomendadas para o diagnóstico de COVID-19. O American College of Radiology também não recomenda TC para rastreamento, ou como teste de primeira linha para diagnóstico de COVID-19. (Ver recomendações do American College of Radiology).

### Manejo Clínico e Tratamento

O National Institutes of Health publicou diretrizes para uso profilático, testagem e manejo de pacientes com

COVID-19. Para mais informações, por favor, visite: National Institutes of Health: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. As recomendações foram baseadas em evidência científica e opinião de especialistas, e será atualizada conforme mais dados sejam disponibilizados.

### Doença leve a moderada

Pacientes com apresentação clínica leve (ausência de pneumonia viral e hipóxia) podem não necessitar, inicialmente, de hospitalização, e muitos pacientes serão capazes de manejar sua doença em casa. A decisão de monitorizar um paciente na forma intra ou extra-hospitalar deve ser tomada caso a caso. Essa decisão dependerá da apresentação clínica, necessidade de medidas de suporte, fatores de risco potenciais para doença grave e a habilidade do paciente de se auto isolar em casa. Pacientes com fatores de risco para doença grave (ver People Who Are at Higher Risk for Severe Illness) devem ser monitorados de perto, dado o possível risco de progressão para doença grave na segunda semana após o início dos sintomas<sup>5,6,10,11</sup>.

Para informações relativas às recomendações de prevenção e controle de infecção, favor ver [Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Confirmed Coronavirus Disease 2019 \(COVID-19\) or Persons Under Investigation for COVID-19 in Healthcare Settings](#).

### Doença grave

Alguns pacientes com COVID-19 terão doença grave, necessitando de hospitalização para o manejo. O manejo de pacientes internados gira em torno do tratamento de suporte das complicações mais comuns da COVID-19 grave: pneumonia, falência respiratória hipoxêmica/SDRA, sepse e choque séptico, cardiomiopatia e arritmia, falência renal aguda e complicações da hospitalização prolongada, incluindo infecções bacterianas secundárias, tromboembolismo, sangramento gastrointestinal e polineuropatia/miopatia do paciente crítico<sup>1,4-6,10,11,38,66-69</sup>.

Mais informações podem ser encontradas em [National Institutes of Health: Coronavirus Disease 2019 \(COVID-19\) Treatment Guidelines](#) e [Healthcare Professionals: Frequently Asked Questions and Answers](#). Recursos adicionais e guias sobre o tratamento e manejo da COVID-19, incluindo manejo de pacientes internados em estado crítico, são fornecidos abaixo.

## Hipercoagulabilidade e COVID-19

Alguns pacientes com COVID-19 podem desenvolver sinais de um estado de hipercoagulabilidade, e podem ter risco aumentado para trombose venosa e arterial, de grandes e pequenos vasos.<sup>70,71</sup> Anormalidades laboratoriais comumente observadas em pacientes com COVID-19 hospitalizados com coagulopatia associada incluem:

- Trombocitopenia leve
- Aumento dos níveis de D-dímero
- Aumento dos produtos de degradação da fibrina
- Prolongamento do tempo de protrombina

Níveis elevados de D-dímero foram fortemente associados com maior risco de morte<sup>70,72-75</sup>.

Existem diversos relatos de pacientes hospitalizados com complicações trombóticas, mais frequentemente trombose venosa profunda e tromboembolismo pulmonar<sup>76-78</sup>. Outras manifestações relatadas incluem:

- Trombose microvascular dos pododáctilos
- Coagulação de cateteres
- Dano miocárdico com supradesnívelamento do segmento ST
- Acidente vascular cerebral por oclusão de grandes vasos<sup>79-82</sup>.

A patogênese da associação da COVID-19 com hipercoagulabilidade permanece desconhecida. No entanto, a hipóxia e a inflamação sistêmica secundárias à COVID-19 podem acarretar altos níveis de citocinas inflamatórias<sup>83</sup> e ativação da cascata de coagulação.

Existem dados limitados acerca do manejo clínico da profilaxia e tratamento do tromboembolismo venoso em pacientes com COVID-19.

Diversas associações profissionais nacionais providenciaram recursos para informações atualizadas em relação à hipercoagulabilidade associada à COVID-19, incluindo manejo de anticoagulação. Esse é um tópico que está evoluindo rapidamente, com novas informações frequentemente lançadas.

Mais informações sobre hipercoagulabilidade e COVID-19 estão disponíveis em [American Society of Hematology](#) e [National Institutes of Health: Coronavirus Disease 2019 \(COVID-19\) Treatment Guidelines – Antithrombotic Therapy in Patients with COVID-19](#).

## Manejo Pediátrico

A doença dentre os pacientes pediátricos com COVID-19 é tipicamente mais leve do que dentre os adultos, sendo que a maioria das crianças se apresenta com sintomas de infecção de vias aéreas superiores. No entanto, intercorrências graves foram relatadas em crianças, incluindo mortes associadas ao SARS-CoV-2. Dados sugerem que crianças menores de 12 meses de idade podem estar em risco maior para doença grave por COVID-19 quando comparadas a crianças mais velhas<sup>14</sup>. O CDC e parceiros estão investigando relatos de síndrome multissistêmica inflamatória pediátrica (PIMS) associadas com COVID-19, e lançaram o Health Advisory através do Health Alert Network (HAN).

Para mais diretrizes no manejo de crianças com COVID-19 e complicações associadas, ver [Information for Pediatric Healthcare Providers](#) e [Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children](#).

## Terapias em Investigação

O National Institutes of Health publicou [interim guidelines for the medical management of COVID-19 \(guias internos para o manejo médico da COVID-19\)](#) que inclui informações sobre as opções terapêuticas atualmente investigadas para COVID-19. Nenhuma droga aprovada pelo EUA Food and Drug Administration (FDA) demonstrou segurança e eficácia em ensaios clínicos randomizados quando utilizados para tratamento de COVID-19, apesar de que o FDA concedeu autorização emergencial para o uso de remdesivir no tratamento de casos graves. O uso de terapias em investigação para o tratamento de COVID-19 deveria ser realizado, idealmente, no contexto de envolvimento com ensaios clínicos randomizados, para que drogas benéficas possam ser identificadas. Para informações atualizadas, ver [Information for Clinicians on Therapeutic Options for COVID-19 Patients](#). Para informações sobre ensaios clínicos registrados nos Estados Unidos, visite [ClinicalTrials.gov](#).

## Descontinuação das precauções contra a transmissão ou Isolamento Domiciliar

Pacientes que se recuperaram clinicamente e podem receber alta do hospital, mas que não foram liberados

de suas precauções contra a transmissão, podem continuar o isolamento em sua residência até serem liberados. Para recomendações sobre a descontinuação das precauções contra a transmissão ou isolamento domiciliar, favor ver:

- [Interim Guidance for Discontinuation of Transmission-Based Precautions and Disposition of Hospitalized Patients with COVID-19](#)
- [Interim Guidance for Discontinuation of In-Home Isolation for Patients with COVID-19](#)
- [Discontinuation of In-Home Isolation for Immunocompromised Persons with COVID-19.](#)

### Referências:

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20.
2. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199-207.
3. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med* 2020.
4. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13.
5. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506.
6. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020.
7. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical Findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARSCov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ* 2020;368:m606.
8. Wu C, Chen X, Cai Y, 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.
9. Pan L, Mu M, Yang P, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol* 2020.
10. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020.
11. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020.
12. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis* 2020.
13. Cai J, Xu J, Lin D, et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis* 2020.
14. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. *Pediatrics* 2020.
15. Liu W, Zhang Q, Chen J, et al. Detection of Covid-19 in Children in Early January 2020 in Wuhan, China. *N Engl J Med* 2020;382:1370-1.
16. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* 2020;382:1663-5.
17. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. *JAMA* 2020.
18. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster
19. Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci* 2020;63:706-11.

20. Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, Ling L. Clinical outcome of 55 asymptomatic cases at the time of hospital admission infected with SARS-Coronavirus-2 in Shenzhen, China. *J Infect Dis* 2020.
21. Pan X, Chen D, Xia Y, et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis* 2020;20:410-1.
22. Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. *JAMA* 2020.
23. Kam KQ, Yung CF, Cui L, et al. A Well Infant with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) with High Viral Load. *Clin Infect Dis* 2020.
24. McMichael TM, Clark S, Pogosjans S, et al. COVID-19 in a Long-Term Care Facility – King County, Washington, February 27-March 9, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:339-42.
25. Kimball A, Hatfield KM, Arons M, et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility – King County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:377-81.
26. Roxby AC, Greninger AL, Hatfield KM, et al. Detection of SARS-CoV-2 Among Residents and Staff Members of an Independent and Assisted Living Community for Older Adults – Seattle, Washington, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:416-8.
27. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill* 2020;25.
28. Hoehl S, Rabenau H, Berger A, et al. Evidence of SARS-CoV-2 Infection in Returning Travelers from Wuhan, China. *N Engl J Med* 2020;382:1278-80.
29. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 – Singapore, January 23-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:411-5.
30. Tong ZD, Tang A, Li KF, et al. Potential Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1052-4.
31. Qian G, Yang N, Ma AHY, et al. A COVID-19 Transmission within a family cluster by presymptomatic infectors in China. *Clin Infect Dis* 2020.
32. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med* 2020;382:970-1.
33. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* 2020;382:1177-9.
34. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *i* 2020.
35. Liu Y, Yan LM, Wan L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020.
36. To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020.
37. Li R, Pei S, Chen B, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science* 2020;368:489-93.
38. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020.
39. Team CC-R. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:343-6.
40. Arentz M, Yim E, Klauminzer G, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020.

41. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA* 2020.
42. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology T. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2020;41:145-51.
43. Team CC-R. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 – United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:382-6.
44. Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:386-9.
45. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020.
46. Guo L, Ren L, Yang S, et al. Proximal Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020.
47. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* 2020.
48. Wu Y, Guo C, Tang L, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:434-5.
49. Chen W, Lan Y, Yuan X, et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:469-73.
50. Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020.
51. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:428-30.
52. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020.
53. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological Findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020.
54. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological Findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:425-34.
55. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology* 2020:200642.
56. Bernheim A, Mei X, Huang M, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology* 2020:200463.
57. Lei J, Li J, Li X, Qi X. CT Imaging of the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia. *Radiology* 2020;295:18.
58. Shi H, Han X, Zheng C. Evolution of CT Manifestations in a Patient Recovered from 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia in Wuhan, China. *Radiology* 2020;295:20.
59. Wang Y, Dong C, Hu Y, et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology* 2020:200843.

60. Xu X, Yu C, Qu J, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:1275-80.
61. Yang W, Cao Q, Qin L, et al. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect* 2020;80:388-93.
62. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR Am J Roentgenol* 2020;214:1072-7.
63. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology* 2020:200370.
64. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT. *Radiology* 2020:200823.
65. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology* 2020:200343.
66. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020.
67. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020.
68. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020.
69. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020.
70. Bikdeli, B; Madhavan, M; Jimenez, D et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *Journal of American College of Cardiology*. April 2020 , S0735-1097(20)35008-7  
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>
71. Cannegieter, S; Klok, FA. COVID-19 associated coagulopathy and thromboembolic disease: Commentary on an interim expert guidance. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, April 2020. <https://doi.org/10.1002/rth2.12350>
72. Lippi G, Plebani M, Michael Henry B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*. 2020 Mar 13;506:145-148. DOI:10.1016/j.cca.2020.03.022
73. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Thrombosis and Haemostasis* In press. DOI 10.1055/s-0040-1709650
74. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* Feb 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
75. American Venous Forum. Considerations in prophylaxis and treatment of VTE in COVID-19 Patients. 2020. Accessed April 2020 at <https://www.veinforum.org/covid-19/>
76. Klok, FA; Kruip, MJHA; van der Meer NJM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*, April 2020. In Press <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
77. Helms, J; Tacquard, C; Severac, F et al. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Medicine*, April 2020. In Press. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x

78. Grillet, F; Behr, J; Calame, H et al. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected by Pulmonary CT Angiography. Radiology. Published Online: Apr 23 2020 <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201544>

79. Oxley, T; Mocco, J; Majidi, S et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. New England Journal of Medicine. April 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2009787

80. Li, Y; Wang, M; Zhou, Y et al. Acute Cerebrovascular Disease Following COVID-19: A Single Center, Retrospective, Observational Study (3/3/2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3550025>

81. Margo, C; Mulvey, J; Berlin, D et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of 3 cases. Translational Research. April 2020 S1931-5244(20)30070-0. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>

82. Bangalore, S; Sharma, A; Slotwiner, A et al. ST-Segment Elevation in Patients with COVID-19-A Case Series. New England Journal of Medicine. April 17, 2020 DOI: 10.1056/NEJMc2009020

83. National Institutes of Health. Covid-19 Treatment Guidelines. Accessed April 28, 2020 at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/introduction/>.

---

**Traduzido por**<sup>1</sup>: Anna Luiza Maffessoni e Manoela Ferreira da Cruz Neta

**Revisado por**<sup>1</sup>: Natalie Toki Komori, Victoria Castello Branco I. De Mattos e Thiago de Carvalho Iocohama

**Supervisão**<sup>2</sup>: Rafael Lírio Bortoncello

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Paraná (UFPR), campus Toledo.
2. Professor do curso de Medicina da UFPR, campus Toledo.