



Sociedade Brasileira de  
Transplante de Medula Óssea

## COVID-19: RECOMENDAÇÕES DA SBTMO

O mundo convive há quase um ano com a pandemia de COVID-19, considerada a maior tragédia sanitária dos tempos modernos. Até 7 de dezembro de 2020, mais de 67,6 milhões de casos COVID-19 foram confirmados em todo o mundo, com mais 1,5 milhões de óbitos (<https://www.worldometers.info/coronavirus/>). Os Estados Unidos se mantêm como o país com o maior número absoluto de casos e de óbitos. O Brasil ocupa o terceiro lugar no número de casos (mais de 6,6 milhões) e o segundo lugar no número absoluto de mortes (mais de 177 mil óbitos) (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>).

O hemisfério norte está vivenciando a segunda onda da pandemia, com grande aumento de casos e óbitos em vários países. Na maioria dos países os números na segunda onda ultrapassam os observados na primeira onda da pandemia. No Brasil, após uma diminuição de casos em setembro e outubro, e consecutivo relaxamento das medidas de restrição, observa-se novo aumento de casos e óbitos a partir de 7 de novembro.

Infelizmente, nada indica que é possível relaxar as medidas de contenção. O mesmo vale para os programas de TCTH em todo o país.

### A SBTMO e a COVID-19

Após a confirmação do primeiro caso de COVID-19 no Brasil, recomendações específicas voltadas para o cenário do Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) foram elaboradas pela SBTMO. A primeira versão das recomendações foi postada no site em 28 de fevereiro de 2020. Atualizações do texto foram feitas em abril, junho e julho.

Durante esse período, a SBTMO apoiou diversas atividades educativas relacionadas à COVID-19, com múltiplos webinars nacionais e internacionais. Paralelamente, junto ao GEDECO, foram criadas plataformas para envio de casos de COVID-19 em receptores de TCTH para posterior publicação da experiência nacional. Os dados preliminares desse estudo colaborativo foram apresentados no XXIV Congresso da SBTMO.

Esta é a quinta versão deste documento. Estas orientações poderão ser atualizadas ao longo do tempo à medida que novas evidências sobre o tema forem surgindo.

### Centros de TCTH

Enquanto aguardamos a vacinação contra a COVID-19 em nosso país, a principal estratégia de prevenção continua sendo evitar a exposição ao SARS CoV-2. Os receptores de TCTH, candidatos e doadores devem limitar sua exposição a indivíduos infectados o máximo possível e seguir rigorosamente as práticas de prevenção. Apesar do cansaço da população e principalmente dos profissionais de saúde com as medidas restritivas, ainda não é o momento de relaxar.

As orientações e ações educativas para doadores, candidatos, parentes e receptores de TCTH devem ser mantidas. Os materiais educativos devem trazer informações escritas sobre a pandemia

do COVID-19, lembrando as medidas para controlar a transmissão dos vírus respiratórios, como higiene das mãos, etiqueta da tosse, uso de máscaras e distanciamento social.

Todos os pacientes, independentemente da presença de sintomas, devem ser testados para SARS CoV-2 por RT-PCR antes da admissão em unidade de TCTH. Enquanto aguardam o resultado do teste, os pacientes devem ser alocados em espaço reservado para este fim, com protocolos apropriados para o controle da transmissão e, de preferência, separado da unidade de transplante.

Os centros de TCTH devem ter áreas e equipes separadas para pacientes com COVID-19 e sem COVID-19, e seguir as recomendações definidas pelas autoridades nacionais, bem como as políticas locais ou institucionais. Dentro dessas recomendações são fundamentais o oferecimento de testes para diagnóstico de COVID-19, disponibilizar equipamento de proteção individual (EPI) adequado e em quantidade suficiente, número suficiente de leitos de UTI em caso de aumento súbito nos casos, e ter uma equipe treinada no manejo de casos suspeitos ou confirmados de COVID-19.

Com a diminuição dos casos no país, muitos centros voltaram ao ritmo habitual de transplantes. Entretanto, o momento é de reavaliar esta prática e replanejar a lista de candidatos ao TCTH, adiando os transplantes não urgentes, especialmente para doenças não malignas. Da mesma forma, consultas não essenciais devem ser canceladas ou usar telemedicina, se possível. As visitas devem continuar a ser proibidas nas unidades ou restritas o máximo possível.

A criopreservação foi recomendada no início da pandemia como forma de evitar problemas que eram esperados, tais como: infecção do doador, logística dificultada em razão da pandemia, e dificuldade no transporte do produto devido a restrições de viagens através de fronteiras internacionais. De acordo com dados apresentados no EBMT 2020, a avaliação dessa prática mostrou que houve um grande aumento nos procedimentos de criopreservação (de 10% para 80-90%). Como consequência, observou-se também imprecisão na contagem das células após a criopreservação, perda da viabilidade das células após descongelamento comprometendo a qualidade do enxerto, aumento das reações ao DMSO, e não-utilização de cerca de 10% das células criopreservadas (1). Com a diminuição dos casos no hemisfério norte na primavera, alguns centros optaram por não fazer a criopreservação por causa das dificuldades descritas acima. Entretanto, com a segunda onda da pandemia no hemisfério norte e aumento do número de casos no Brasil, voltamos à etapa inicial, na qual a criopreservação está fortemente recomendada (2).

Portanto, os centros de TCTH devem assegurar a disponibilidade das células tronco-hematopoiéticas (CT) congelando o produto antes do início do condicionamento. Caso não seja possível, é recomendável ter um doador alternativo como back-up. O sangue periférico deve ser preferido como fonte de CT, a menos que haja uma forte indicação de medula óssea.

### **Profissionais de Saúde**

Os profissionais de saúde devem seguir os protocolos locais, institucionais e nacionais de COVID-19. Não há recomendação de testagem periódica de funcionários assintomáticos. Entretanto, profissionais assintomáticos que tenham tido exposição a caso suspeito ou comprovado de COVID-19 devem ser testados por PCR com transcrição reversa (RT-PCR), preferencialmente entre 3 a 5 dias após o primeiro contato. Se o caso suspeito ou confirmado de COVID-19 ocorrer na unidade de TCTH, é recomendável que todos os funcionários e pacientes sejam testados por RT-PCR, para rastreio de casos assintomáticos ou pré-sintomáticos. Em caso de resultados positivos,

pacientes devem ser removidos e direcionados para área de COVID-19 e funcionários devem ser afastados por 14 dias, da mesma forma que indivíduos sintomáticos.

Após testagem, funcionários com sintomas respiratórios devem permanecer em casa. **No caso de diagnóstico de COVID-19, o profissional de saúde deve ser afastado por 14 dias e ser testado novamente após esse período. Embora o período de maior transmissibilidade do SARS CoV-2 ocorra na primeira semana do início dos sintomas, estudos de rastreamento de casos secundários de COVID-19 mostram que a transmissão também pode ocorrer após esse período (3).** Para o retorno ao trabalho é necessário que o profissional apresente resolução total dos sintomas e pelo menos 1 teste de RT-PCR negativo.

**Em situação de transmissão dentro da unidade, após identificação dos infectados e tomadas as devidas providências, a testagem semanal pode ser necessária durante algum tempo, devido ao longo período de incubação do SARS CoV-2. Nesses casos, recomenda-se testagem semanal por 4 ou mais semanas, a depender da rapidez das ações e bloqueio das transmissões.** Quanto maior for a eficiência do programa local de controle de vírus respiratórios, menor será o tempo necessário de testagem periódica na unidade.

Os funcionários devem considerar o uso de uniformes e trocar as roupas de rua pelas roupas do hospital quando chegarem à unidade de TCTH. As máscaras são importantes para limitar a disseminação do SARS CoV-2 e reduzir o risco de infecção dos profissionais de saúde. As máscaras cirúrgicas são recomendadas no hospital e as máscaras N95 ou similares e os protetores oculares ou faciais são obrigatórios em áreas de COVID-19 e no atendimento a pacientes sintomáticos (4).

Devido à sobrecarga de trabalho em circunstâncias estressantes, não deve ser subestimado o impacto psicológico da COVID-19 na equipe (5). O profissional de saúde deve ter intervalos regulares de descanso e receber apoio da equipe em relação ao gerenciamento do estresse para evitar a fadiga do cuidador. Os funcionários devem receber orientações sobre como priorizar o sono, manter uma boa comunicação com seus colegas, manter contato com membros da família e atividades físicas e de lazer.

### **Doadores**

Os doadores dentro de 28 dias antes da doação devem guardar as medidas de prevenção da COVID-19, tais como higiene frequente das mãos, uso de máscara ao sair de casa, uso de álcool gel e distanciamento social. Além disso, devem evitar viagens desnecessárias e aglomerações. Recomenda-se que os doadores sejam testados para SARS CoV-2 por RT-PCR antes de iniciar o procedimento de mobilização.

**Os doadores com COVID-19 devem ser excluídos da doação por 28 dias após a recuperação total dos sintomas. Em caso de urgência para o transplante, pode ser considerada uma coleta mais precoce desde que o doador esteja assintomático, e com teste negativo para COVID-19.** No caso de contato próximo com uma pessoa diagnosticada com COVID-19, a doação deve ser adiada por pelo menos 28 dias e o doador monitorado de perto para avaliar o aparecimento de sintomas de COVID-19 (4).

## Candidatos a TCTH

Os candidatos a transplante devem ser notificados dos riscos da COVID-19 em receptores de TCTH, e minimizar o risco de infecção pelo SARS CoV-2 através de isolamento domiciliar 14 dias antes do condicionamento. Consultas hospitalares desnecessárias devem ser evitadas. Os candidatos devem ser testados para SARS CoV-2 pré-admissão, independentemente de sintomas. O resultado deve ser negativo antes de iniciar o condicionamento.

Havendo necessidade de acompanhante (para crianças, ou por limitações do paciente), esse também deverá ser testado, mesmo que assintomático, e ter resultado de RT-PCR negativo antes da admissão.

O TCTH deve ser adiado em candidatos com infecção por SARS CoV-2 ou COVID-19. Em caso de doença de alto risco, o transplante deve ser adiado até o candidato estar assintomático e com dois exames negativos com intervalo de 24 horas para admissão na unidade. Se apresentou caso moderado ou grave de COVID-19, recomenda-se esperar por mais tempo, até recuperação total da função pulmonar e da performance geral, antes de proceder com o TCTH.

Em caso de doença de baixo risco, e o candidato apresentou quadro leve de COVID-19 ou mesmo assintomático, o TCTH deve ser adiado por 21 dias após o último PCR negativo. Se o candidato apresentou caso grave de COVID-19, o TCTH deve ser adiado por 3 meses.

Em caso de contato com um caso suspeito ou confirmado de COVID-19, qualquer procedimento (mobilização, coleta, condicionamento) deve ser adiado por 14 dias (preferencialmente 21), e o candidato monitorado quanto ao aparecimento de sintomas.

Em todos os casos, nova amostra respiratória deve sempre ser tomada antes da admissão na unidade e estar negativa para o início do condicionamento.

## Receptores de TCTH

Casos de COVID-19 em receptores de TCTH começam a ser publicados. Dados do registro de COVID-19 organizado pelo EBMT sugerem menor gravidade da COVID-19 em receptores de TCTH pediátricos em comparação com adultos e taxas de letalidade de até 30%, maiores portanto que na população em geral.

Estudo recente da Espanha incluindo transplantes de órgãos sólidos e de células tronco-hematopoiéticas mostra letalidade de 20% e 24% em receptores de TCTH alogênicos e autólogos, respectivamente. De modo geral, a evolução dos casos foi mais complicada nos TCTH autólogos em comparação com os alogênicos, tanto com relação à frequência de internações, admissão em UTI, ventilação mecânica, síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e choque séptico. A maior mediana de idade nos autólogos deve ser a provável causa dessas diferenças (6).

Dados ainda não publicados de estudo colaborativo realizado no Brasil pela SBTMO e GEDECO em receptores adultos e crianças com COVID-19 mostraram uma frequência de 55% de casos leves, 9% de casos moderados e graves e 35% de casos críticos. A taxa de letalidade foi de 21%. Variáveis associadas a menor sobrevida foram idade (adultos), apresentação com quadros críticos, alteração da função renal alterada e ECOG  $\geq 2$  ao diagnóstico de COVID-19 (Dados apresentados no XXIV congresso da SBTMO 2020).

Os receptores de TCTH devem evitar a exposição a indivíduos infectados e aderir às medidas básicas de prevenção como higiene das mãos, uso de máscaras e distanciamento social. Se for necessário viajar, deve-se dar preferência a carro particular e evitar o transporte público (metrô, ônibus, trem e transporte aéreo).

Em presença de sintomas respiratórios, a pesquisa de SARS CoV-2 e de outros vírus respiratórios é obrigatória. Se houver uma forte suspeita de COVID19 e a RT-PCR resultar negativa, o teste deve ser repetido (falso negativo). **Em caso de contato com caso suspeito ou confirmado de COVID-19, o receptor deverá aguardar 3 a 5 dias após a exposição e daí então fazer o teste.**

Pacientes com teste positivo para SARS CoV-2 ou outro vírus respiratório devem ser removidos de quartos com fluxo laminar ou com filtro HEPA e pressão positiva, a menos que a ventilação possa ser desligada. Devem ainda ser submetidos a tomografia de tórax e oximetria para avaliação do comprometimento pulmonar. Na atual situação de pandemia por SARS CoV-2, o lavado broncoalveolar (LBA) não é recomendado devido ao risco de transmissão ao profissional de saúde. O benefício do exame deve ser ponderado frente ao risco.

Os pacientes com COVID-19 devem aderir às precauções de contato e gotículas e ser mantidos em isolamento por pelo menos 14 dias após o desaparecimento dos sintomas. A PCR deve ser repetida semanalmente para avaliar a duração da excreção viral e a possibilidade de afrouxamento das precauções.

**Em agosto de 2020 foram publicados documentos do CDC e da OMS sugerindo tempo mais curto, de 10 dias, para liberação das precauções e sem retestagem do paciente (7,8). Entretanto, essas recomendações foram baseadas em estudos conduzidos em pacientes imunocompetentes, que mostravam que na maioria dos casos, os cultivos das amostras eram positivos até 10 dias dos sintomas. Entretanto, alguns estudos observaram positividade em cultivo de amostras com mais de 30 dias de sintomas (9). Além disso, uma cultura negativa não necessariamente significa vírus não viável, podendo apenas refletir a menor sensibilidade do cultivo em relação à RT-PCR.**

**Estudos recentes de cultivo do vírus em amostras seriadas de receptores de TCTH com COVID-19 mostram que pacientes imunocomprometidos podem excretar vírus infectantes por mais de 2 meses (10). Como o cultivo do SARS CoV-2 requer estrutura de laboratório de biossegurança nível 3, na prática clínica o mais seguro para evitar a transmissão cruzada em unidade de TCTH é manter a retirada das precauções só após negativação da RT-PCR.**

Alguns vírus respiratórios (p.ex. parainfluenza) podem causar disfunção respiratória tardia, e não se sabe ainda se isso pode ocorrer com o SARS CoV-2. **Portanto, é aconselhável realizar a espirometria nos pacientes que se recuperaram da COVID-19 para seguimento da função pulmonar. O mesmo vale para outras sequelas tardias que têm sido descritas na COVID-19 e para as quais os clínicos devem estar atentos.**

### **Tratamento da COVID-19**

Nenhum dos tratamentos descritos abaixo foram avaliados em estudos incluindo receptores de TCTH. Portanto, nenhuma recomendação pode ser feita com segurança no momento. Recomenda-se a orientação de um infectologista na condução dos casos.

### 1) Antivirais

Das drogas existentes no Brasil, o **lopinavir/ritonavir** foi avaliado em estudo randomizado em pacientes com COVID-19 grave e não mostrou benefício em comparação com o tratamento padrão. O tempo de internação, mortalidade após 28 dias e tempo de clareamento viral foram similares nos dois grupos (11). **Cloroquina e hidroxicloroquina** também foram utilizadas baseado em dados iniciais sugerindo redução *in vitro* na carga viral do SARS CoV-2 (12). Após 4 ensaios clínicos randomizados, 10 estudos de coorte e 9 séries de casos, as evidências são conflitantes e insuficientes em relação ao efeito da hidroxicloroquina na mortalidade por todas as causas, progressão para doença grave, melhora de sintomas clínicos e clareamento viral em amostras de trato respiratório alto (13). Atualmente, há pouca evidência de que a hidroxicloroquina tenha efeito positivo na mortalidade por todas as causas e na necessidade de ventilação mecânica. Por outro lado, vários estudos evidenciaram eventos adversos graves, especialmente cardíacos como prolongamento do intervalo QT. Em estudo randomizado, placebo-controlado em profissionais de saúde atendendo pacientes com COVID-19, a hidroxicloroquina administrada profilaticamente não reduziu a taxa de infecção por SARS CoV-2, e aumentou significativamente a ocorrência de eventos adversos (14). Frente a esses dados, nem lopinavir/ritonavir ou cloroquina/hidroxicloroquina são recomendados para o tratamento de COVID-19 (2). O **remdesivir** não está disponível no Brasil. Foi aprovado para uso em COVID-19 nos Estados Unidos e na União Europeia baseado em atividade *in vitro* e *in vivo* contra o SARS e o MERS, que são similares ao SARS CoV-2. Os resultados de estudos randomizados e não-randomizados com o remdesivir também são controversos com relação a melhora clínica e mortalidade. Alguns estudos mostram benefício em redução do tempo de doença em pacientes com COVID-19 grave, mas sem impacto na mortalidade (15–17). Não se observou benefício do remdesivir em casos moderados de COVID-19 (18). Apenas um estudo de coorte mostrou menor mortalidade nos pacientes que receberam remdesivir em comparação com dados retrospectivos de pacientes com tratamento padrão (19). A conclusão do WHO Solidarity Trial sobre casos de COVID-19 de 405 hospitais em 30 países é de que essas drogas (remdesivir, lopinavir/ritonavir e cloroquina/hidroxicloroquina têm pouco ou nenhum efeito em pacientes hospitalizados com COVID-19 (20).

### 2) Plasma convalescente

O plasma convalescente é outra opção para o tratamento da COVID-19, também com resultados ainda controversos. Estudos randomizados controlados com pequeno número de pacientes, não mostraram benefício (21), enquanto estudo de braço único com grande número de pacientes mostrou benefício se o tratamento fosse administrado dentro de três dias do diagnóstico de COVID-19 e também se o produto contivesse níveis mais elevados de anticorpos contra SARS-CoV-2 (22). Aparentemente o procedimento é seguro (23). A posição final de segurança e eficácia está na dependência da confirmação desses dados em estudos randomizados controlados com grande número de pacientes.

### 3) Tratamento com anti-inflamatórios

A fisiopatologia da COVID-19 evidencia que a liberação de citocinas é responsável por parte das complicações mais graves na fase aguda da doença. Em imunocompetentes, a terapia com **corticosteroides** por tempo curto mostrou benefício em pacientes com SRAG em estudos randomizados (24) e em meta-análise desses estudos (25). Não há dados em receptores de TCTH, mas esta conduta tem sido recomendada baseada em dados da população geral. O **tocilizumabe**

por sua vez, não mostrou benefícios em duas revisões recentes do seu uso em pacientes imunocompetentes com COVID-19 grave (26,27).

#### 4) Vacinas

Segundo a OMS, atualmente existem 41 estudos de vacinas contra a COVID-19 em fase 3. Alguns estudos avaliam o papel de outras vacinas tais como BCG e MMR na estimulação imunológica e proteção inespecífica contra complicações da COVID-19. Os demais estudos são de vacinas específicas contra o SARS CoV-2. A tabela abaixo resume os fabricantes e tipos de vacinas que já estão em fase 3 e cujos resultados de eficácia estão começando a ser disponibilizados (28).

Vacinas COVID-19	Tipo	Doses	Intervalo (dias)	Via
Sinovac	Inativada	2	0, 14	IM
Sinopharm (Wuhan)	Inativada	2	0, 21	IM
Sinopharm (Beijing)	Inativada	2	0, 21	IM
Bharat Biotech	Inativada (virion inteiro)	2	0, 28	IM
Oxford/AstraZeneca	Vetor viral não replicante ChAdOx1-S	2	0, 28	IM
CAnSino (Beijing)	Vetor viral não replicante rAd5	1	0	IM
Gamaleya (Rússia)	Vetor viral não replicante rAd26-S+rAd5-S	2	0, 21	IM
Janssen	Vetor viral não replicante rAd26-S	1 ou 2	0, 56	IM
Novavax	Subunidade proteica recombinante com adjuvante	2	0, 21	IM
Anhui Zhifei (China)	Subunidade proteica recombinante com adjuvante	3	0, 28, 56	IM
Moderna	mRNA encapsulado em nanopartícula lipídica (LNP)	2	0, 28	IM
Medicago Inc	Virus-like particle (VLP) com adjuvante AS03	2	0, 21	IM
BioNTech/Pfizer	3 mRNA encapsulados em LNP	2	0, 28	IM

Receptores de TCTH recebendo imunossupressão não devem receber vacinas vivas atenuadas contra a COVID-19. Há algumas dessas vacinas contra a COVID-19 que estão sendo estudadas, mas nenhuma delas em fase 3.

Vacinas inativadas, recombinantes ou VLP com adjuvante têm sido usadas há décadas em receptores de TCTH com segurança. Portanto, vacinas contra a COVID-19 com essas plataformas poderão ser usadas em receptores de TCTH. Até o momento, vacinas de mRNA ou de vetor viral não replicante não foram usadas nos programas de revacinação pós-TCTH. Teoricamente, estas vacinas também não devem oferecer risco.

De acordo com as recomendações do EBMT, os receptores de TCTH devem ser vacinados com qualquer das vacinas de COVID-19 (exceto as atenuadas) com comprovada segurança e eficácia, tão logo se tornem disponíveis (29). Se a região apresenta aceleração da taxa de transmissão, a vacinação pode ser iniciada no 3º mês do TCTH. Por outro lado, se a transmissão está em fase decrescente e sob controle, é aconselhável esperar até o sexto mês pós-TCTH para fazer a vacinação. Como no caso das demais vacinas, é importante vacinar os profissionais de saúde e contatos domiciliares dos receptores de TCTH. Este último grupo de pessoas, não está previsto ainda nos planejamentos estaduais de vacinação contra a COVID-19, mas esta falha deve ser corrigida em breve. Até o presente momento, não há evidência de que pacientes com DECH devam ser excluídos da vacinação (29).



## Referências

1. Purtil D, Antonenas V, Chiappini P, Tong D, O'Flaherty E, Bajel A, et al. Variable CD34+ recovery of cryopreserved allogeneic HPC products: transplant implications during the COVID-19 pandemic. *Blood Adv.* 2020;4(17):4147–50.
2. Ljungman P, Styczynski J, Mikulska M, Camara R de la, Kröger N, Snowden J, et al. Coronavirus Disease COVID-19: EBMT Recommendations version 11.3 [Internet]. EBMT.org. Available from: <https://www.ebmt.org/covid-19-and-bmt>
3. Cheng HY, Jian SW, Liu DP, Ng TC, Huang WT, Lin HH. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods before and after Symptom Onset. *JAMA Intern Med.* 2020;180(9):1156–63.
4. Ljungman P, Mikulska M, de la Camara R, Basak GW, Chabannon C, Corbacioglu S, et al. The challenge of COVID-19 and hematopoietic cell transplantation; EBMT recommendations for management of hematopoietic cell transplant recipients, their donors, and patients undergoing CAR T-cell therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2020 Nov 13;55(11):2071–6.
5. Lai J, Ma S, Wang Y, Cai Z, Hu J, Wei N, et al. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw open.* 2020;3(3):e203976.
6. Coll E, Fernández-Ruiz M, Sánchez-Álvarez JE, Martínez-Fernández JR, Crespo M, Gayoso J, et al. COVID-19 in transplant recipients: The Spanish experience. *Am J Transplant.* 2020 Nov 10;ajt.16369.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Discontinuation of Transmission-Based Precautions and Disposition of Patients with COVID-19 in Healthcare Settings (Interim Guidance) [Internet]. 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html>
8. World Health Organization. Criteria for releasing COVID-19 patients from isolation: scientific brief, 17 June 2020. World Health Organization. [Internet]. World Health Organization. (2020). 2020. p. 1–5. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332451>.
9. Walsh KA, Spillane S, Comber L, Cardwell K, Harrington P, Connell J, et al. The duration of infectiousness of individuals infected with SARS-CoV-2. *J Infect.* 2020;
10. Aydililo T, Gonzalez-Reiche AS, Aslam S, van de Guchte A, Khan Z, Obla A, et al. Shedding of Viable SARS-CoV-2 after Immunosuppressive Therapy for Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Dec 1;February(Coospondance):NEJMc2031670.
11. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787–99.
12. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269–71.
13. Hernandez A V., Roman YM, Pasupuleti V, Barboza JJ, White CM. Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment or Prophylaxis of COVID-19: A Living Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):287–96.
14. Abella BS, Jolkovsky EL, Biney BT, Uspal JE, Hyman MC, Frank I, et al. Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis among Health Care

Workers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2020;1–8.

15. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020 May 7;395(10236):1569–78.
16. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813–26.
17. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1827–37.
18. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19. *JAMA.* 2020 Sep 15;324(11):1048.
19. Olender SA, Perez KK, Go AS, Balani B, Price-Haywood EG, Shah NS, et al. Remdesivir for Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Versus a Cohort Receiving Standard of Care. *Clin Infect Dis.* 2020 Jul 24;1–40.
20. Pan H, Peto R, Karim QA, Alejandria M, Henao-Restrepo AM, García CH, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv.* 2020;(October 15):2020.10.15.20209817.
21. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19. *Jama.* 2020;
22. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, Theel ES, et al. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience. *medRxiv.* 2020 Aug 12;
23. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW, Lesser ER, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc.* 2020 Sep;95(9):1888–97.
24. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients with Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;324(13):1307–16.
25. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz J V., Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2020;324(13):1330–41.
26. Haft JW, Atluri P, Ailawadi G, Engelman DT, Grant MC, Hassan A, et al. Adult Cardiac Surgery During the COVID-19 Pandemic: A Tiered Patient Triage Guidance Statement. *Ann Thorac Surg.* 2020 Jul;110(2):697–700.
27. Lan S-H, Lai C-C, Huang H-T, Chang S-P, Lu L-C, Hsueh P-R. Tocilizumab for severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Sep;56(3):106103.
28. WHO Covid-19. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines [Internet]. Who. 2020. p. 3. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines%0Ahttps://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of->

covid-19-candidate-vaccines%0D

29. Ljungman P, Mikulska M, Styczynski J, Camara R de la, Kröger N, Snowden J, et al. CORONAVIRUS DISEASE COVID-19: EBMT RECOMMENDATIONS [Internet]. Vol. Version 12, Family Practice Guidelines. 2020. Available from: <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2020-12/EBMT COVID-19 guidelines and summary v12.pdf>

