

COVID-19

DANILO FONTINELE, AUGUSTO SILVEIRA, SABAS VIEIRA, ANA ARAÚJO

2020

COVID 19

Danilo Fontenele • Augusto Silveira • Sabas Vieira • Ana Araújo

COVID 19

Danilo Fontenele • Augusto Silveira • Sabas Vieira • Ana Araújo

Teresina
2020



UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PIAUÍ

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ

Reitor: José Arimatéia Dantas Lopes

Vice-Reitora: Nadir do Nascimento Nogueira

Superintendente de Comunicação Social: Jacqueline Lima Dourado

Editor

Ricardo Alaggio Ribeiro

EDUFPI - Conselho Editorial

Ricardo Alaggio Ribeiro (presidente)

Acácio Salvador Veras e Silva

Antonio Fonseca dos Santos Neto

Wilson Seraine da Silva Filho

Gustavo Fortes Said

Nelson Nery Costa

Viriato Campelo



Equipe Técnica

Capa: Danilo Rafael Fontinele

Diagramação: Daguia Castro

C873 COVID 19 / autores, Danilo Rafael da Silva Fontinele ... [et al.] ; colaboradores, Abigail Gomes de França ... [et al.]. – Teresina : EDUFPI, 2020.
112 p.

ISBN 978-65-86171-63-1

1. Hidroxicloroquina. 2. Infecções por Coronavirus COVID-19. 3. SARS-CoV-2. I. Fontinele, Danilo Rafael da Silva. II. França, Abigail Gomes de.

CDD 616.019 4

AUTORES

DANILO RAFAEL DA SILVA FONTINELE

Acadêmico de Medicina da Universidade Estadual do Piauí - UESPI. Bolsista de Iniciação Científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq. Presidente da Liga Acadêmica de Oncologia do Piauí.

AUGUSTO CESAR MAIA RIO LIMA SILVEIRA

Acadêmico de Medicina do Centro Universitário Uninovafapi

SABAS CARLOS VIEIRA

Doutor e Mestre pela Unicamp. Mastologista, Ginecologista, Cirurgião Oncológico, Cirurgião Geral. Ex-professor do curso de Medicina da UFPI (1998-2019). Residência em cirurgia geral pela UFPI. Residência em Cirurgia Oncológica pelo AC Camargo Cancer Center- SP. Pós-graduado em Oncoplastia Mamária pela Santa Casa de Belo Horizonte-MG. Titular da Sociedade Brasileira de Mastologia, Cancerologia, Cirurgia Oncológica e Febrasgo. Pós graduando em Predisposição Hereditária ao Câncer pelo Hospital Israelita Albert Einstein SP. Cirurgião Oncológico e Mastologista da Clínica Oncocenter (Teresina-PI)

ANA LÚCIA NASCIMENTO ARAÚJO

Cirurgiã Plástica; Residência em Cirurgia Geral pela UFPI. Residência em Cirurgia Plástica pelo Hospital Servidor Público Municipal de São Paulo. Titular da Sociedade Brasileira de Cirurgia Plástica; MBA em Gestão Empresarial pela FGV; Cirurgiã Plástica da Clínica Oncocenter (Teresina-PI)

COLABORADORES

Abigail Gomes de França

Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Piauí - UFPI

Catarina Carvalho Fontenelle de Araújo

Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Piauí - UFPI

Ednaldo Gonçalves Miranda

Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal do Piauí (1993), residência médica em Cirurgia Geral (1996) e Cirurgia Pediátrica (1999) pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, especialização em Urologia Pediátrica (2000) pelo Hospital Infantil Darcy Vargas (SP) e em Cirurgia Oncológica Pediátrica (2000) pelo Hospital do Câncer (SP). Mestre em Ciências da Saúde pelo IAMSP. Doutor em Ciência Cirúrgica pela UNIFESP. Tem Bacharelado livre em Teologia e Filosofia. Professor efetivo por concurso da Universidade Estadual do Piauí.

Gabriela Freitas Nogueira Lima

Acadêmica de Medicina da Universidade Estadual do Piauí - UESPI

Hugo Andrey dos Santos de Oliveira

Acadêmico de Medicina do Centro Universitário Uninovafapi

Iara Maria de Moraes Alves

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário Uninovafapi

João Pedro da Silva Franco

Acadêmico de Medicina do Centro Universitário Uninovafapi

Johann Barros da Costa

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário Uninovafapi

Kassio Costa Moreira

Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Piauí - UFPI

Láis Neiva Rego Siqueira

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário Uninovafapi

Lara Cavalcante Mourão

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário Uninovafapi

Leonardo Ibiapina Rodrigues

Acadêmico de Medicina do Centro Universitário Uninovafapi

Lillian Maria Fernandes de Castro

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário UniFacid Wyden

Luiz Filipe Ximenes da Silva

Acadêmico de Medicina do Centro Universitário Uninovafapi

Luiz Ayrton Santos Junior

Médico pela Universidade de Pernambuco, Mestre em Medicina pela Universidade de São Paulo e Doutor em Cirurgia pela Universidade Federal de Pernambuco. Mastologista pela Sociedade Brasileira de Mastologia. Professor fundador da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual do Piauí e Professor da Universidade Federal do Piauí - UFPI.

Maria José Santos Brandão Carvalho

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário Uninovafapi

Natália Rebeca Alves de Araújo

Acadêmica de Medicina da Universidade Estadual do Piauí - UESPI

Paula Shelda Fonseca Fernandes

Acadêmica de Medicina do Centro Universitário Uninovafapi

Tallys Carvalho Mauriz

Acadêmico de Medicina do Centro Universitário UniFacid Wyden

Tatyanne Silva Rodrigues

Enfermeira pelo Centro Universitário Uninovafapi, Mestre e Doutoranda em Enfermagem pela Universidade Federal do Piauí - UFPI. Especialista em Saúde da Família.

ÍNDICE

Capítulo 1. O Legado das Pandemias	13
Capítulo 2. Covid-19: considerações gerais.....	21
Capítulo 3. Manifestações clínicas da Covid-19.....	33
Capítulo 4. Exames Diagnósticos.....	45
Capítulo 5. Opções terapêuticas para o tratamento da Covid-19 na Fase 1 e 2.....	63
Capítulo 6. Corticoterapia.....	83
Capítulo 7. Prevenção da Covid-19.....	93
Tratamento da Covid-19 nas Fases 1 e 2	110

Capítulo 1. O Legado das Pandemias

Luiz Ayrton Santos Junior

Muitas pandemias já ocorreram e a humanidade salvou-se de todas. Os principais fatores que envolvem riscos para uma epidemia ou pandemia são observações sobre higiene, manipulação no ecossistema, aproximação de pessoas, migrações (comerciantes, missionários, etc), convivência com animais, a imunidade e a genética da população atingida. Não há evidências de epidemias na pré-história quando os primeiros humanos saíram das cavernas, talvez por serem nômades e não conviverem com animais ou lixo. Há cerca de 12.000 anos atrás os animais foram domesticados e passamos a conviver com eles. Há 10.000 anos criamos a agricultura e deixamos de ser nômades e assim aumentamos a população aglutinada e passamos a viver em cidades, sendo que a primeira cidade construída foi Ur, na Mesopotâmia, há 4 mil anos. Ao deixarmos de ser nômades passamos a conviver com o lixo. Alguns animais, como as baratas e o *Rattus rattus* só existem onde existe um homem, de tanta interdependência. Se você encontra uma barata no deserto, por perto tem um ser humano. Os animais humanos, até a criação das cidades, não enfrentaram pragas. A partir daí, os registros sobre epidemias e pandemias são incontáveis, mas algumas chamaram a atenção pelo impacto que produziram.

Para que uma doença seja considerada pandemia ela terá que ser infecciosa, portanto, mesmo que o câncer atinja grandes volumes endêmicos, ele não será considerado uma pandemia, por outro lado essa condição não pode ser descartada em razão de que alguns agentes etiológicos do câncer são virais ou bacterianos.¹

Hoje sabemos que muitas doenças humanas são decorrentes da convivência com os animais. Com os cachorros trocamos 56 delas, com o gado 50, com as ovelhas 46, com os cavalos 35, com porcos 42 e com as aves 26.² Os insetos, que proliferam com o lixo e as águas estagnadas, passaram a viver bem próximos aos humanos e, em seguida, vieram os insetos hematófagos, mais perigosos ainda, como o *Aedes aegypti*. As gripes provêm das aves que têm nariz nos bicos e dos porcos, configurando uma redundância chamar-

mos de “gripe suína” ou “gripe aviária”. Dos insetos, a quantidade de zoonoses é incontável. Desde o início da Covid-19 intrigava-nos chamá-la de gripe, pois a “origem dela era um pangolin” como informaram os chineses. Com a observação dos primeiros casos no ocidente, vimos que é uma pneumonia decorrente de uma doença imunológica, condizente com o entendimento de não ser originária de um pangolim, mas provavelmente uma infecção por um vírus RNA resultado da manipulação descuidada num laboratório. Claro, isso é apenas uma suposição no momento.

No século II a.C, a Praga de Antonino durante o Império romano matou 35% da população do planeta. Levou esse nome por ter surgido quando o Império Romano era dirigido por Marco Aurélio, da linhagem dos antoninos. Teve origem na Etiópia e atingiu seu ápice no ano 168 d.C.³ Até 200 d.C. aproximadamente 200 pragas ocorreram, principalmente decorrentes das invasões bárbaras. O Japão, por exemplo, não conheceu epidemias relevantes por séculos, entretanto a partir de 552 d.C., com a chegada dos missionários budistas da Coréia, o país enfrentou 34 epidemias em oito séculos, fazendo com que a população japonesa só conseguisse crescer após 1.250 d.C.

A chegada de Colombo às Américas foi uma tragédia. Ele trouxe em suas quatro viagens: varíola, tuberculose, difteria, ameba, sarampo, tracoma, caxumba, lepra, febre amarela e brucelose, matando de 1492 a 1502, 90% da população. Na comemoração dos 500 anos pelo descobrimento da América vi pessoas e jornalistas se posicionarem contra a festa, alegando ser Colombo um mal feitor da humanidade. Ledo engano, foi um homem espetacular e as mortes foram decorrentes da incapacidade de entender que, quando duas populações imunologicamente distintas entram em contato, uma das duas irá morrer. Creio não ser nada romântico o dedinho do ET tocando um humano como no filme. Somente com a chegada dos africanos à América, resistentes geneticamente às pragas, conseguimos repovoar o continente, pois a anemia falciforme funciona contra a malária e é uma evolução genética desses povos. Daí ser interessante compreender como reagem ao novo coronavírus essas pessoas com anemia falciforme. O Haiti foi dizimado pela tuberculose e outras doenças em 1493 e hoje sua população é predominantemente de africanos e descendentes. E Colombo levou a sífilis como praga para Europa. Na Europa

a sífilis ganhou nomes de acordo com os interesses políticos, tal como a Covid-19 hoje. Os franceses a chamavam de “mal dos napolitanos”, os italianos de “mal dos franceses”, os russos de “magueritza” pois achavam que essa prostituta contaminou a todos. Chamar a Covid-19 de “gripe chinesa” seria adequado?

Uma das mais importantes epidemias que o mundo enfrentou foi a Peste Bubônica que apareceu na idade média e depois do Renascimento. Em 1665 era possível ver populações fugindo das cidades para o campo. E, como sempre, epidemias atacam mais fortemente os mais jovens por vários motivos, curiosamente diferente nesta da Covid-19. A Espanha, país preponderante no Renascimento, perdeu parte de seu poder para a Inglaterra por ter sofrido nove anos de peste de 1677 a 1685. A Inglaterra, porém, não ficou de fora. Daniel Defoe, que escreveu o famoso livro “Robinson Crusoe”, tem um outro livro pouco conhecido que relata muito bem a praga por lá, chama-se “Diário do Ano da Peste”. Nesta época as comunicações eram difíceis e a doença, quando batia na porta das casas, já estava espalhada pela cidade. Em novembro morriam em média quinze pessoas por semana em Londres, em abril já eram 400 mortos e foi o momento que perceberam que alguma coisa estava errada. Em junho já morriam 1.700 e o pânico estava generalizado. As pessoas não sabiam o que fazer com seus parentes mortos e jogavam os corpos na rua. À noite uma carroça vinha buscá-los e todos eram enterrados em vala comum. Em agosto 8.000 pessoas morriam por semana e ninguém entendia o que estava acontecendo quando famílias inteiras desapareceriam. Hoje, a globalização e as informações imediatas permitem que fiquemos em casa contando, dia-a-dia, quantas pessoas morrem em Madrid, por exemplo. Hora a hora. Interessante lembrar que na Inglaterra de antigamente muitos procuravam encontrar explicações para o fato. “Cientistas” de última hora como hoje. Em 1664 passou um cometa nos céus e isso foi suficiente para sugerir maus presságios, pessoas profetizando desgraças encheram Londres. Astrólogos, magos, curandeiros, charlatões, conselheiros e talismãs povoavam as mentes das pessoas com informações desconstruídas. Podemos perceber alguns desses ‘cientistas’ nas manifestações de hoje pelo Whatsapp. A peste se apresentava como bubões (pústulas na axila e virilha) e era transmitida pelos ratos, fácil ser controlada, mas ninguém sabia.²⁴

Pandemias de febre amarela e dengue não aconteciam nas Américas porque não havia o *Aedes aegypti* por aqui. Mesmo assim, em 1850 houve uma pandemia de febre amarela, em 1855 de cólera e em 1878 ocorreu uma de varíola. Disponho de um documento antigo que fala que Jaicós, no Piauí, foi dizimada por uma epidemia no final do século XVIII. O estudo da varíola serviu como base para o nascimento das vacinas ao descobrir-se que inoculando-a sob a pele aumentava a imunidade contra essa doença.

Oswaldo Cruz, que fundou Manguinhos, um dos maiores médicos brasileiros de todos os tempos, além de grande patriota, resolve convencer o Pres. Rodrigues Alves a matar todos os ratos do Rio de Janeiro e a fazer a vacina obrigatória, pois a população não iria entender de outra forma. E por isso foi duramente criticado pela imprensa que, aliada aos inimigos políticos do presidente, sonhavam com seu *impeachment*. Hoje, o prefeito da cidade de Teresina, Firmino Filho, em pleno 2020, desejoso por controlar a pandemia do coronavírus, é alfinetado politicamente como um desesperado. Um erro. A “Revolta da Vacina” talvez tenha sido uma das mais violentas guerras urbanas no Brasil e só ocorreu de 10 a 16 de novembro de 1905, mas 945 pessoas foram presas, 100 gravemente feridas e 30 mortas. O fenômeno da doença no Rio de Janeiro àquela época, ao meu ver, estava associado ao processo de favelização e à criação de cortiços decorrentes da recente abolição dos escravos analfabetos e abandonados à própria sorte, ocorrida 16 anos antes e também ao aumento exagerado da população no Rio de Janeiro ocorrido com a chegada de imigrantes que de 522.000 pessoas (1890) passou a 811.000 pessoas em 1906. E, lembrando aos revoltosos de 2020 que desviam o foco da doença para a política, o presidente Rodrigues Alves não caiu.

Outra pandemia importante ocorreu no final da primeira guerra mundial e ficou conhecida como “gripe espanhola”. A gripe espanhola provavelmente começou no Kansas, EUA, onde acometeu tropas do front da guerra, durou de 1918 a 1920 e teve três picos. Esse fenômeno deve ser lembrado quando pensamos em Covid-19. A segunda onda da epidemia de gripe espanhola foi mais perigosa e mais mortal que a primeira e acometeu também a França, Serra Leoa e EUA. O ácido acetil salicílico (AAS), retirado de uma planta chamada salgueiro, teve seu uso no tratamento da dor difundido por Hipócrates na Grécia antiga, mas somente

no século XIX a Bayer o industrializou e ganhou fortunas de dinheiro no mundo todo. Com a chegada da gripe espanhola houve recomendações oficiais dos EUA e do *Journal of American Medical Association* (JAMA), um dos mais importantes jornais médicos da época, para o uso de altas doses do AAS (8 a 31g) causando muitos casos de intoxicação na população, culminando com o pico de mortes em outubro de 1918. Essas doses levavam a hiperventilação, edema pulmonar e morte. Nem sempre, em tempos de pandemias, as melhores informações sobre uma doença vêm dos grandes centros. O AAS já tinha perdido sua patente e o laboratório não obtinha mais tanto lucro. O presidente Rodrigues Alves morreu da gripe espanhola em janeiro de 1919.⁴

No começo dessa pandemia, recebi do Laboratório SANOFI, por e-mail, orientações que devemos desaconselhar o uso da hidroxicloroquina na Covid-19. Estranho relatar que no “Harrison”, um compêndio mundial onde todo estudante de Medicina neste planeta tem acesso, aprende-se que a cloroquina é droga útil no tratamento da infecção por coronavírus. Se não posso usar a droga no coronavírus, também é cedo para dizer que não devo usar.

Em pandemias, “detentores do saber” questionam todos os protocolos. Há sempre tantos interesses aflorados que as pessoas altruístas ficam pequenininhas nestas horas. Mas não são.

E também é bom lembrar que a gripe espanhola foi chamada de “gripe chinesa” também. De “gripe francesa” na Espanha. De “gripe brasileira” no Senegal. De “gripe alemã” no Brasil.

Em 1981, quando os primeiros casos de AIDS ocorreram em Nova York, o mundo foi empestado de padres, pastores e rabinos dizendo ser uma praga dos deuses (esqueceram que somente no primeiro testamento os deuses causavam pestes). Sentiram-se empoderados para dizer que o homossexualismo era a causa do “pecado”. Aproveitavam da infantil ciência sobre a doença para destripar suas maldades, para impor aos outros o que desejavam para si e falando em nome de Deus, até convenceram algumas pessoas naquele momento.⁶ Em qualquer epidemia, e mais ainda numa pandemia onde a ciência ainda não tem suas conclusões, os falsos cientistas e moralistas estão prontos para agir. Mesmo com esse aprendizado, ainda hoje vemos *fake news* povoando nossos celulares e mentes sobre as doenças.

Há relatos do coronavírus ter sido identificado em 1937, mas somente na década de 60 ele foi melhor estudado e a partir daí muitas outras epidemias são causadas por ele. Trata-se de um vírus formado por RNA e envolto por uma camada de proteínas. Lavar as mãos com sabão é importante para nos livrar deste vírus que tem uma letalidade de 6-8%. O coronavírus só sobrevive se tiver uma célula para nutri-lo. Duas outras epidemias foram causadas por coronavírus, a de 2002 (SARS - Síndrome Respiratória Aguda Grave) em que morreram 800 pessoas e 8.000 foram infectadas; e a MERS - Síndrome Respiratória do Oriente Médio, em 2012.

No Palácio de Versalhes, sim num palácio, não existiam banheiros, nem pasta de dente e nem papel higiênico e as pessoas sobreviveram a uma pandemia. Os reis eram abanados não por causa do calor, mas pela quantidade de mosquitos que acompanhavam os seus corpos não banhados. Desconheciam a importância da limpeza das mãos e as noções de esterilizações listerianas e não havia ainda os conceitos implementados por Pasteur, nem os antibióticos iniciados por Fleming em 1929, tampouco havia as vacinas difundidas pelo cientista Sabin, que conheci na minha casa em Teresina, quando criança. Não havia a internet, forte ferramenta de divulgação imediata da ciência em nossas casas, que tenho certeza, são armas importantes no controle desta pandemia atual.

Como disse Galeno, que teve sua ciência reconhecida como certa por mil anos, pois a sacralidade da vida, imposta pela igreja àquela época, impedia a ciência avançar pesquisando corpos humanos, devia-se considerar o ar e o meio ambiente, a comida e a bebida, o sono e a vigília, o movimento e o repouso, as excreções e as paixões da alma como fontes de doença. Ainda hoje vemos muita gente nos trazendo essas coisas, via mídias sociais, como uma grande novidade.

A Praga de Antonino matou 35% da população, a peste bubônica só em Londres matou 100.000 pessoas de uma população de 400.000 habitantes. A gripe espanhola matou 17 milhões de pessoas e até hoje, final de maio de 2020, o coronavírus matou, em cinco meses, cerca de 360 mil pessoas em todo o mundo, número comparativamente muito menor.

Uma pandemia é um grande momento de aprendizado. A

maioria delas é causada por vírus e vírus em latim quer dizer veneno. Assim, num momento como esse aprendemos que todos nós, seja um mercador no Vietnã ou um Rei na Inglaterra, temos o mesmo valor. Que qualquer um de nós, precisa estar saudável para garantir a saúde dos outros. Que a informação, o conhecimento, barreiras sanitárias, monitoração de contaminados e o isolamento social são armas importantes no controle das pandemias e só estamos conseguindo por causa da nossa capacidade atual de comunicação. Assim como as camisinhas nos salvaram, não só da AIDS, as máscaras vieram para ficar, pois nos salvam de muitas outras doenças respiratórias e assim vamos acumulando informações. Economistas podem salvar a economia, mas os médicos não salvarão alguém morto. A ciência pode ajudar a conter a pandemia, mas uma ciência com interesses outros, sejam financeiros ou políticos, podem corromper nossa chance de acerto. O que nos resta é ficarmos atentos às informações do passado e seus ensinamentos. Hoje disponibilizamos de recursos raros como uma ciência otimizada e a informação rápida pela internet. Devemos ser otimistas para vencermos a Covid-19, devemos também aprender com os erros do passado e corrigi-los ou evitá-los para mais rapidamente termos sucesso no controle da doença.

Referências:

1. Pandemia in Wikipédia. [acesso 28 de maio de 2020]. Disponível em: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Pandemia> >
2. Porter R. Cambridge. História da Medicina. Rio de Janeiro: Thieme Revinter, 2008.
3. Rezende JM. As Grandes Epidemias. In: Rezende JM, Moraes VA, Perini GE. Seara de Asclépio. Goiânia: UFG, 2013.
4. Nascimento DR, Carvalho DM, Marques RC. Uma história brasileira das doenças. Rio de Janeiro: Mauad, 2006.

5. Van-Tam J. Introduction to Pandemic Influenza. In: Brief History and Epidemiological Features of Pandemic Influenza. London: Wallingford, Oxfordshire, 2010.

6. Dimmock NJ, Easton AJ, Leppard KN. The Cost of The HIV Pandemic. In: Maiden MA. Introduction to Modern Virology. 6^a. Ed. Oxford: Blackwell Publishing, 2007.

Capítulo 2. Covid-19: considerações gerais

Kássio Costa Moreira
Natália Rebeca Alves de Araújo
João Pedro da Silva Franco
Danilo Rafael da Silva Fontinele
Tallys Carvalho Mauriz
Gabriela Freitas Nogueira Lima
Sabas Carlos Vieira

Epidemiologia

Em dezembro de 2019 a China alertou a Organização Mundial de Saúde (OMS) sobre vários casos de pneumonia de etiologia desconhecida ocorridos na cidade de Wuhan, província de Hubei, China central. Muitas pessoas que adoeceram trabalhavam ou moravam no mercado atacadista local de frutos do mar de Huanan, embora outros casos precoces não tivessem história de exposição a esse mercado.¹

Em janeiro de 2020, um novo coronavírus, originalmente abreviado pela OMS como 2019-nCoV, foi identificado a partir de amostra de secreção coletada com *swab* da garganta de um paciente. Esse patógeno foi posteriormente renomeado como Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) e a doença foi denominada doença pelo coronavírus 2019 (Covid-19).¹ A infecção pelo SARS-CoV-2 rapidamente se disseminou pelo mundo, sendo declarada pandemia pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em 11 de março de 2020.²

No mundo, até o dia 29 de maio de 2020 às 21:00 horas havia 5.819.962 casos confirmados, com 362.786 mortes em 216 países, áreas ou territórios atingidos com casos.³

No Brasil, o primeiro caso de infecção foi diagnosticado no final de janeiro de 2020. A doença rapidamente se espalhou pelo país levando ao colapso do sistema de saúde em alguns estados. Até o dia 29 de maio de 2020 às 19:00 horas havia 465.166 casos confirmados no Brasil, sendo 26.928 casos novos e 27.878 óbitos, sendo 1.124 novos casos de óbitos.⁴

No Piauí, segundo a atualização do dia 29 de maio de 2020

às 18:50 horas, havia 4.745 casos confirmados, 157 óbitos e 69,2% dos municípios com casos confirmados.⁵ No país há 189.476 casos recuperados e 247.812 seguem em acompanhamento.⁴

Agente etiológico

O SARS-CoV-2 é o agente causador da Covid-19. É um vírus de fita simples de RNA cujo tamanho médio é 30 kb. Pertence à família *Coronaviridae* e à subfamília *Orthocoronavirinae*. Esta, por sua vez, contém quatro gêneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus*, e *Deltacoronavirus*. O SARS-CoV-2 divide com o SARS-CoV o gênero *Betacoronavirus*.⁶

O primeiro coronavírus relatado, em 1937, foi o IBV, que causava doença respiratória em galinhas. Até a atualidade vários outros coronavírus foram relatados causando contágio em seres vivos e provocando uma diversidade de sintomas: gastroenterite em suínos; peritonite em felinos; doença renal em galinhas; diarreia em bovinos; afecções respiratórias, entéricas, hepáticas e neurológicas em camudongos.⁷

O primeiro registro de infecção por coronavírus em humanos é de 1960. O vírus era responsável por quadros leves ou assintomáticos. Entretanto, em 2002 na província de Guangdong, na China, surgiu uma pneumonia que por vezes evoluía para um quadro de Síndrome Respiratória Aguda Grave, conhecida pela sigla SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome). A doença espalhou-se internacionalmente e 8422 casos foram confirmados, causando 916 (10,8%) óbitos. Estima-se que os contágios iniciais tenham acontecido nas feiras de comercialização de animais exóticos para alimentação humana em Guangdong.⁷

Em 2012, na Arábia Saudita, o MERS-CoV foi isolado do pulmão de uma paciente que desenvolveu pneumonia aguda e insuficiência renal. Essa mesma cepa foi isolada posteriormente em dromedários. Até fevereiro de 2020 mais de 2500 casos da doença tinham sido confirmados, com uma mortalidade de 34,4%.⁸

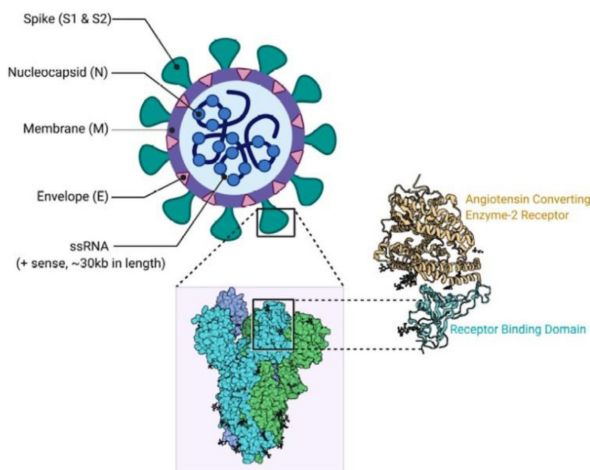
No dia 26 de dezembro de 2019 um homem de 41 anos deu entrada no Hospital Central de Wuhan relatando um quadro de febre, tosse improdutiva, aperto no peito, dor e fraqueza, com evolução de seis dias. O homem trabalhava em um mercado de frutos do mar onde também se comercializavam animais selva-

gens vivos. Em 31 de dezembro de 2019 as autoridades chinesas contabilizavam um total de 44 pacientes com pneumonia de etiologia desconhecida; em 7 de janeiro de 2020 os chineses já haviam isolado e identificado o SARS-CoV-2, cuja sequência genética foi compartilhada somente cinco dias depois.⁷

Quatro proteínas principais são essenciais na estrutura do vírus e em sua infecção. São elas: proteínas S, M, E e N. A proteína S é encontrada nos picos da superfície viral, sendo responsável pela ligação aos receptores do hospedeiro. A proteína M forma o molde da membrana viral. A proteína E está envolvida na liberação dos vírions e na patogênese viral. A proteína N é encontrada no nucleocapsídeo, sendo responsável pela ligação deste ao RNA viral.⁹

Estudos genéticos iniciais apontam que o SARS-CoV-2 é derivado do SARS isolado em morcegos em 2015. Mutações nas proteínas S e N seriam as responsáveis pela capacidade de infectar humanos. Ainda não se sabe se este vírus encontrado em morcegos sofreu mutação direta já infectando humanos ou se outro ser vivo serviu como intermediário desta mutação.^{7,9}

Figura 1: Estrutura do vírus SARS-CoV-2 e proteína ECA-2.⁷



Transmissão

De acordo com as evidências atuais, o vírus da Covid-19 é transmitido principalmente através de gotículas respiratórias que

se formam quando uma pessoa infectada fala, tosse ou espirra. Além disso, também pelo toque nos olhos, nariz ou boca após o contato com superfícies e objetos contaminados.¹⁰⁻¹⁶

A probabilidade de transmissão diminui se as pessoas mantiverem um distanciamento social de pelo menos dois metros, já que as gotículas geralmente caem a uma certa distância do indivíduo infectante.¹² No contexto da Covid-19, a transmissão aérea pode ser possível em circunstâncias e configurações específicas nas quais são executados procedimentos ou tratamentos de suporte que geram aerossóis, por exemplo, intubação endotraqueal, broncoscopia ou traqueostomia.¹⁶

O RNA do vírus foi detectado em amostras de sangue e fezes. Entretanto, segundo um relatório conjunto da OMS-China, pela via fecal-oral a transmissão não parecia ser um fator significativo na disseminação da infecção. O SARS-CoV-2 pode persistir em papelão, plástico e aço inoxidável durante dias. Como resultado, a contaminação de superfícies inanimadas pode desempenhar um papel importante na transmissão.^{12,13}

Existem evidências sugestivas de que os pacientes podem ser infectantes 1 a 3 dias antes do início dos sintomas e que até 40 a 50% dos casos podem ser atribuídos à transmissão de pessoas assintomáticas ou pré-sintomáticas.¹² Atualmente, sabe-se que as pessoas podem ser mais contagiosas no momento do início dos sintomas, em comparação com o período posterior da doença. É importante reconhecer que a transmissão pré-sintomática ainda exige a propagação do vírus por gotículas infecciosas ou pelo contato com superfícies contaminadas.¹⁵

O reconhecimento precoce de novos casos é primordial para a prevenção da transmissão. Preconiza-se o isolamento imediato de todos os casos suspeitos e confirmados e que se implementem os procedimentos recomendados de prevenção e controle de infecções de acordo com os protocolos de cada local. Segundo o Ministério da Saúde, os casos não detectados e assintomáticos são os maiores responsáveis pela elevada taxa de transmissão de SARS-CoV-2.¹⁴

Período de incubação

De acordo com o Ministério da Saúde,¹⁷ o período de incuba-

ção, ou seja o período que compreende do dia da exposição ao vírus até o início dos sintomas da Covid-19 é em média de 5 a 6 dias, mas há relatos de que pode chegar até a 24 dias.¹⁸ Nesse período o indivíduo não apresenta sintomas, pois todo o processo ocorre no âmbito celular, porém estudos mostram que mesmo assintomático o paciente já pode transmitir para outras pessoas.¹⁹⁻²⁰

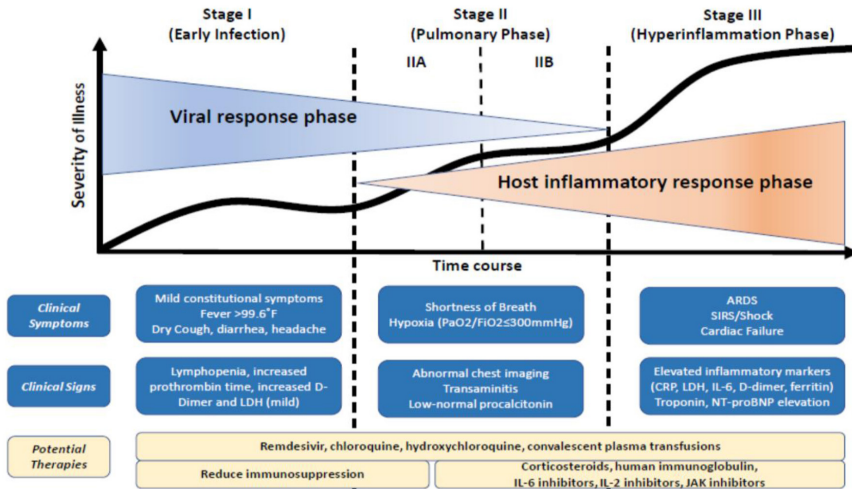
Fases da doença

Com o intuito de estabelecer uma nomenclatura padronizada para avaliação e notificação uniformes da doença, pesquisadores²¹ da Universidade de Harvard propuseram o estadiamento em três fases da progressão da doença por Covid-19, com graus de gravidade crescente correspondentes a achados clínicos distintos, respostas à terapia e resultados clínicos diferentes.

- Estágio I (leve) - infecção prévia: ocorre no momento da inoculação e estabelecimento precoce da doença. Em alguns casos, envolve um período de incubação com sintomas leves e, geralmente, inespecíficos. É nessa fase que o vírus se multiplica mais concentrado no sistema respiratório. O tratamento nesta fase é focado no alívio sintomático, mas há achados empíricos que contribuem para a aplicação de uma terapia antiviral viável, o que pode reduzir o tempo de curso dos sintomas. O prognóstico e a recuperação mostram-se excelentes para os casos de evolução benigna, entretanto, no momento não existe nenhum fator prognosticador de evolução grave para fase II. Parece que exista alguma predisposição genética que precisa ser confirmada por estudos apropriados.
- Estágio II (moderado) - nesta fase já ocorre acometimento pulmonar (IIa) sem e (IIb) com hipóxia. Durante essas fases os pacientes desenvolvem pneumonia viral com tosse, febre e há possibilidade de hipóxia. Na maioria dos casos é necessário hospitalizar para observação e para iniciar tratamentos mais rigorosos. No estágio inicial II (sem hipóxia significativa), o uso de corticosteroides em pacientes com COVID-19 tem se mostrado efetivo em evitar a progressão da doença com base em estudos retrospectivos. Já na fase (IIb), o paciente provavelmente evoluirá para necessidade

de ventilação mecânica e a utilização de corticosteroides precocemente e por curto período tem diminuído a permanência hospitalar, mortalidade e necessidade de UTI.

- Estágio III (grave) - hiperinflamação sistêmica: uma minoria dos pacientes fará a transição para essa fase em que a inflamação se torna extrapulmonar. Achados clínicos demonstram a diminuição da contagem de células T auxiliares, supressoras e reguladoras. Nesse estágio são perceptíveis o choque, vasoplegia, insuficiência respiratória e até colapso cardiopulmonar. No geral, o prognóstico e a recuperação desse estágio crítico da doença são ruins, e o rápido reconhecimento e implantação da terapia com corticoide pode ser mais eficiente.



Fonte: Siddiqi et al.²¹

Vulneráveis

Segundo estudos publicados até o momento, alguns grupos são mais vulneráveis à Covid-19 e apresentam um pior prognóstico. Esses grupos incluem principalmente idosos e pessoas que possuem doenças subjacentes, como Diabetes Mellitus (DM), Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Doenças Respiratórias Crônicas, cardiopatias, condições imunossupressoras dentre outras.²² Pesquisas brasileiras iniciais ratificaram tal impressão ao eviden-

ciarem que 90% dos pacientes que evoluíram para o óbito por Covid-19 no período analisado tinham idade maior que 60 anos, e 84% dessas pessoas apresentavam pelo menos uma comorbidade, como doença cardiovascular (51%) e diabetes (37,7%).²³ Nesse cenário convém enfatizar a Hipertensão Arterial Sistêmica, pois além de ser um dos principais fatores de risco para a Covid-19, apresenta-se como uma das doenças crônicas mais comuns em humanos, afetando mais de 1 bilhão de pessoas mundialmente e aumentando sua incidência de forma considerável com o avançar da idade. Estudos recentes indicam que a relação da HAS com o novo coronavírus é resultado do uso de anti-hipertensivos Inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (IECAs) e de Bloqueadores dos Receptores da Angiotensina (BRA). Esses medicamentos aumentam a quantidade circulante da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE2) que, por sua vez, atua como porta de entrada ao SARS-CoV-2 nas células humanas.²⁴

Um estudo, com 1980 pacientes, que avaliou potenciais fatores genéticos envolvidos no desenvolvimento da Covid-19, mostrou maior risco, para desenvolver Covid-19, no grupo sanguíneo A do que em outros grupos sanguíneos e um efeito protetor no grupo sanguíneo O em comparação com outros grupos sanguíneos²⁵, mas este conhecimento está em construção e é provável que sejam identificados fatores genéticos (mutações, SNPs) relacionados a um pior prognóstico da Covid-19.

Outrossim, é importante destacar que a Hipertensão Arterial Sistêmica tende a ocasionar um decréscimo na capacidade respiratória do paciente. Isso ocorre principalmente por meio de dois fatores que podem interferir na ventilação pulmonar: distensão vascular pulmonar e expansão do líquido intersticial pulmonar, os quais promovem a resistência das pequenas vias aéreas e a influência no calibre bronquiolar, reduzindo dessa maneira, a capacidade respiratória²⁴.

Além dos fatores supracitados, destacam-se ainda outras condições que estão associadas a desfechos mais graves da Covid-19, como a necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI) e/ou o uso de ventilação mecânica e morte. Estas condições são: pessoas internadas em instituições de longa permanência; portadores de doenças cromossômicas; indivíduos com insuficiência renal crônica avançada; gestantes de alto risco;

pessoas de qualquer idade com obesidade grave (IMC > 40); e outras condições médicas, como doenças hepáticas.²⁶

Existe também a possibilidade de a Covid-19 promover alterações endoteliais e levar a quadros graves de coagulopatias e trombose.²⁵ Essas alterações foram evidenciadas em duas séries de casos recentes, as quais estudaram autópsias de pacientes que foram a óbito por Covid-19. Uma das pesquisas identificou Trombose Venosa Profunda (TVP) em 58% de um total de 12 pacientes, e tromboembolismo pulmonar (TEP) como causa direta da morte de um terço dessas pessoas. O segundo estudo, o qual avaliou 7 pulmões, observou lesão endotelial grave associada ao vírus SARS-CoV-2 intracelular, além de trombose vascular generalizada com microangiopatia e oclusão de capilares alveolares.^{27,28}

Faz-se necessário destacar ainda que os fumantes, os quais compõem um grupo de risco não apenas para a contaminação pela COVID-19, mas também para complicações advindas da doença, têm maior probabilidade de contaminação porque levam à boca para fumar os produtos do tabaco, quer sejam tradicionais ou dispositivos eletrônicos (DEFs), sem a higienização apropriada das mãos⁵. Outrossim, o fumo promove um risco aumentado de danos pulmonares, estando bastante associado à bronquiolite respiratória, a diversos tipos de pneumonias, além da bronquite crônica, enfisema pulmonar, tuberculose e cânceres de pulmão, ocasionando assim, o declínio da função pulmonar.^{29,30}

Referências

1. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S, Te H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health*. 2020;13(5):667-673.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497-506.
3. WHO - World Health Organization. [acesso 30 de maio de 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.

4. Brasil, Painel Coronavírus. [acesso 30 de maio de 2020]. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>.
5. Painel epidemiológico Covid-19 Piauí. [acesso 30 de maio de 2020]. Disponível em: <https://datastudio.google.com/reporting/a6dc07e9-4161-4b5a-9f2a-6f9be486e8f9/page/2itOB>.
6. Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* 2009;7(6):439-50.
7. Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and SARS-COV-2. *Turk J Med Sci* 2020;50(3): 549-556.
8. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): current situation 3 years after the virus was first identified. *Weekly Epidemiological Record = Relevé épidémiologique hebdomadaire*. 90(20), 245-250.
9. Chen, Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* 2020; 92:418-423.
10. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med*. 2020; 382:2081-90.
11. Gandhi M, Yokoe DS, Havlir DV. Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 382:2158-2160.
12. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. Doi: 10.1056/NEJMcp2009249.
13. McIntosh K, Hirsch MS, Bloom A. Coronavirus Disease 2019

(COVID-19). UpToDate. 2020. [acesso 23 de maio de 2020]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19>.

14. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19. Brasília (DF); 2020.

15. WHO - World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 73. World Health Organization; 2020.

16. WHO - World Health Organization. Scientific Brief: Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. 29 Mar 2020. World Health Organization; 2020.

17. Ministério da Saúde (BR): Protocolo de manejo Clínico para o novo vírus coronavirus(2019-nCov). Brasília (DF); 2020.

18. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(6):1011-1019.

19. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* 2020; 382:1177-1179.

20. Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI): Informe da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) sobre o novo Coronavírus. São Paulo (SP); 2020.

21. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *The*

Journal of Heart and Lung Transplantation. 2020 March. [acesso 20 de maio de 2020]. Disponível em: [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(20\)31473-X/fulltext?rss=yes#%20](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(20)31473-X/fulltext?rss=yes#%20).

22. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Frontiers of Medicine*. 2020. [acesso 23 de maio de 2020]. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11684-020-0767-8#citeas>.

23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico 7 – COE Coronavírus – 06 de abril de 2020. Brasília (DF); 2020.

24. Barros GM, Mazullo Filho JBR, Júnior ACM. Considerações sobre a relação entre a hipertensão e o prognóstico da COVID-19. *Journal of Health & Biological Sciences*. 2020; 8(1):1-3.

25. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, Invernizzi P, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMoa2020283.

26. Silva ALOD, Moreira JC, Martins SR. COVID-19 e tabagismo: uma relação de risco. *Cadernos de Saúde Pública*. 2020; 36, e00072020.

27. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 6]. *Ann Intern Med*. 2020;M20-2003. Doi:10.7326/M20-2003

28. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 [published online ahead of

print, 2020 May 21]. N Engl J Med. 2020;10.1056/NEJMoa2015432. Doi:10.1056/NEJMoa2015432

29. WHO Framework Convention on Tobacco Control. Increased risk of COVID-19 infection amongst smokers and amongst water-pipe users. [acesso 23 de maio de 2020]. Disponível em: <https://untobaccocontrol.org/kh/waterpipes/covid-19/>.

30. U.S. Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: 50 years of progress. A report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2014.

Capítulo 3. Manifestações clínicas da Covid-19

Augusto Cesar Maia Rio Lima Silveira
Paula Shelda Fonseca Fernandes
Johann Barros da Costa
Leonardo Ibiapina Rodrigues
Luiz Filipe Ximenes da Silva
Lillian Maria Fernandes de Castro
Sabas Carlos Vieira.

Manifestações clínicas

Os sintomas mais comuns que levam ao diagnóstico de COVID-19 são a febre, tosse e fadiga, mas também podemos encontrar produção de escarro, cefaleia, hemoptise, dispneia e linfopenia.¹

O período de incubação ainda não é bem definido, mas tem sido observado que varia de 4 a 14 dias e que, na maioria dos casos, a doença ocorre nos primeiros quatro a cinco dias de exposição.²

Alguns pacientes contraem o vírus e o transmitem a outras pessoas, mas não manifestam sintomas como em outras infecções virais, sendo que a frequência desses pacientes transmissores assintomáticos ainda não é conhecida.³

Os principais sintomas em indivíduos hospitalizados na China foram:²⁻⁸

- Febre
- Fadiga
- Tosse seca
- Anorexia (perda de apetite)
- Mialgias
- Dispneia
- Conjuntivite
- Congestão nasal
- Cefaleia
- Secreção respiratória
- Anosmia

- Diarreia
- Alterações dermatológicas variadas

O tempo médio de hospitalização foi de 12,0 dias (+/- 12,8 dias) e durante esse tempo a maioria dos pacientes recebeu diagnóstico médico de pneumonia (91,1%), seguido por SDRA (3,4%) e choque (1,1%).⁴

É importante que seja compreendida a repercussão que a Covid-19 pode causar em cada sistema, pois mesmo que seja uma síndrome predominantemente respiratória, pode apresentar repercussões em outros sistemas e levar o paciente a um risco maior de óbito.⁵

1. Desordens sistêmicas

A febre e a fadiga são sintomas frequentemente encontrados na Covid-19. Em torno de 90% dos pacientes apresentam estes sintomas.

2. Desordens do sistema cardiovascular

Em pacientes com Covid-19, devido à resposta inflamatória sistêmica e distúrbios do sistema imunológico, a incidência de sintomas cardiovasculares é alta.

A enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) apresenta um papel crucial nos sistemas cardiovascular e imunológico, estando envolvida no desenvolvimento da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e do Diabetes Mellitus (DM). A enzima ECA2, que é bastante expressa tanto no coração como no pulmão, foi identificada como um receptor funcional para o coronavírus. A proteína *spike* do vírus, ao se ligar à ECA2 consegue invadir as células epiteliais alveolares resultando em sintomas respiratórios e pode também invadir as células do miocárdio e levar a lesão cardíaca; o problema se torna mais grave em pacientes que possuem maior expressão de ECA2, que são aqueles com doenças cardiovasculares ou usuários de medicamentos bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona.⁵

Um estudo realizado em Wuhan – China mostrou que a lesão cardíaca associada à Covid-19 se manifesta com o aumento dos

níveis de troponina,⁶ podendo ser desencadeada também por resposta desequilibrada de células T auxiliares tipos 1 e 2, disfunção respiratória e hipoxemia, além da lesão pelas vias de sinalização da ECA2.⁵

Quanto ao dano vascular crônico, foi observado um aumento nas concentrações séricas de ácidos graxos livres, lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina e fosfatidilglicerol em pacientes infectados por coronavírus, porém ainda não há um mecanismo bem definido para o aumento dessas substâncias.

3. Sistema respiratório

A pneumonia é a manifestação mais frequente da infecção e em geral cursa com febre, tosse, dispneia e infiltrados pulmonares bilaterais.⁴

Espera-se que as células-alvo da Covid-19 estejam relacionadas apenas com as vias aéreas inferiores, tendo em vista que não foram relatados muitos sintomas do trato respiratório superior.⁶

No mesmo estudo chinês citado anteriormente observou-se que todos os pacientes, no momento da admissão, apresentaram anormalidade na tomografia computadorizada (TC) de tórax. Os achados tomográficos típicos em pacientes que acabaram precisando ser encaminhados para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) foram áreas lobulares e subsegmentares bilaterais múltiplas de consolidação; já pacientes que não precisaram ser encaminhados para a UTI apresentaram opacidade bilateral em vidro fosco. Há estudos que demonstram a relação desses danos pulmonares com a quantidade elevada de citocinas pró-inflamatórias no soro.⁶

A síndrome do desconforto respiratório agudo grave é outra manifestação grave e importante da infecção no trato respiratório e é mais comum em pacientes idosos que apresentam doenças de base associadas.²

4. Sistema gastrointestinal

Pacientes com Covid-19 podem apresentar sintomas gastrointestinais como diarreia, náuseas e vômitos.

5. Sistema imunológico

Foi observado na Covid-19 um aumento significativo da secreção de citocinas pró-inflamatórias, principalmente IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1, MIP1 alfa e TNF alfa¹. A resposta sistêmica dessas citocinas pró-inflamatórias, que são mediadoras da aterosclerose, contribui diretamente para a ruptura da placa por inflamação local, indução de fatores pró-coagulantes e alterações hemodinâmicas predisponentes à isquemia e à trombose.⁷

6. Sintomas neurológicos

Atualmente vem sendo observado um possível acometimento do sistema nervoso central pelo novo coronavírus. Isso tem ocorrido pelo aumento do número de relatos de pessoas infectadas com manifestações como cefaleia, tontura, alteração de consciência, e distúrbios súbitos do olfato ou paladar, como hiposmia ou anosmia, disgeusia, hipogeusia ou ageusia. No entanto, ainda há necessidade de elucidar a patogenia do acometimento do sistema nervoso central pelo SARS-CoV-2.⁸

Uma revisão sistemática com 214 pacientes com Covid-19 reportou que 36,4% dos pacientes apresentaram sintomas neurológicos e as principais alterações relatadas foram: hiposmia, cefaleia, fraqueza e consciência prejudicada. Os dados dão a entender que os pacientes com apresentações sistêmicas mais graves apresentavam maior probabilidade de apresentar sintomas neurológicos, como doenças cerebrovasculares agudas (5,7% vs. 0,8%), consciência prejudicada (14,8% vs. 2,4%) e lesão muscular esquelética (19,3% vs. 4,8%), em comparação com aqueles com formas mais leves da da Covid 19.⁹

Embora o mecanismo exato pelo qual o SARS-CoV-2 penetra no sistema nervoso central (SNC) ainda não tenha sido estabelecido, duas possibilidades parecem oferecer as explicações mais prováveis: disseminação hematogênica do SARS-CoV-2 da circulação sistêmica para circulação cerebral, onde o fluxo mais lento é propício ao vírus, danificando o endotélio capilar e obtendo acesso ao cérebro; disseminação através da placa cribriforme e bulbo olfativo durante uma fase inicial ou posterior da infecção pode levar ao envolvimento cerebral, como foi relatado no passado para pacientes afetados por SARS-CoV.¹⁰⁻¹¹

Relação da Covid-19 com os grupos de risco

Consideram-se fatores de risco as condições que aumentem a probabilidade de ocorrência de uma doença ou agravo à saúde, podendo ocorrer em qualquer parte da cadeia causal,¹² ou seja, são um conjunto de situações nas quais o indivíduo obtém, genética ou ambientalmente, maior suscetibilidade a desenvolver determinadas doenças e delas adquirir complicações.

De acordo com o Ministério da Saúde, as doenças cardiovasculares, os cânceres, as doenças respiratórias e o diabetes mellitus configuram-se como as principais doenças crônicas não-transmissíveis, tendo sido responsáveis, em 2015, por 51,6% do total de óbitos na população de 30 a 69 anos no Brasil¹³ (fonte: Sistema de Informações Sobre Mortalidade). Ademais, somam-se a esse grupo outras doenças crônicas não-transmissíveis como a hipertensão arterial sistêmica. Comorbidades advindas de hábitos de vida, como alcoolismo, tabagismo e sedentarismo têm relevância no agravo à saúde.

Estratégias de saúde valem-se da caracterização de doenças a fim de agrupar pessoas portadoras de fatores de risco em suas respectivas comorbidades, anunciando o conceito de grupo de risco. Assim, diabéticos, hipertensos, cardiopatas, pessoas com sobrepeso, pacientes com doenças pulmonares crônicas, idosos, gestantes, puérperas, pacientes dialíticos, pacientes oncológicos, indivíduos transplantados, crianças de até seis anos, pacientes imunossuprimidos e portadores de outras doenças crônicas autoimunes (tais como lúpus e artrite reumatoide) merecem cuidado contínuos, principalmente em tempos de pandemia.

À exceção de pacientes imunossuprimidos, o fato de fazer parte de um grupo de risco não aumenta as chances de se contrair o novo coronavírus e desenvolver Covid-19. Não obstante, essas pessoas têm, se comparadas àquelas que não possuem fatores de risco, maiores chances de desenvolverem complicações se adquirirem quaisquer tipos de infecção.

Nesse ínterim, tratar-se-á da correlação da Covid-19 com algumas das mais prevalentes doenças crônicas no mundo, a saber:

Diabetes

Após um período de incubação de 2 a 14 dias (mediana de 5 dias), a maioria das pessoas com COVID-19 apresentará tosse,

febre, falta de ar e, menos comumente, náusea e diarreia.¹⁴ Uma fase tardia da doença é observada em alguns pacientes após cerca de 7 a 10 dias de febre.

Pessoas com diabetes desenvolvem sintomas semelhantes, no entanto, a manifestação inicial pode ser mais branda, febre pode ser menos comum (59,5% vs 83,2%; $p = 0,02$) e a piora do quadro geral pode ocorrer subitamente em estágios posteriores.¹⁵ O controle glicêmico afetado e emergências hiperglicêmicas podem ser características presentes e aqueles com diabetes tipo 1 podem apresentar cetoacidose diabética (CAD).¹⁶

Sabe-se que o diabetes predispõe a uma maior probabilidade de eventos pró-trombóticos e pró-inflamatórios representados por lesões micro e macrovasculares.¹⁵ Por essa razão, os sistemas cardiovascular e renal podem ser comprometidos. Conclui-se que, independentemente de uma correlação clínica direta do diabetes com a Covid-19, as sintomatologias adjacentes a cada circunstância podem agravar o quadro geral de saúde do paciente.

Em síntese, indivíduos diabéticos necessitam de monitoramento contínuo de seu perfil glicêmico com vistas a atenuar as complicações de uma eventual infecção viral.

Artrite Reumatoide

Doenças crônicas que afetam o tecido conjuntivo, como a artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico, favorecem pior prognóstico em infecções virais. Analisando os mecanismos fisiopatológicos da artrite reumatoide, constata-se desregulação do sistema imunológico causada pela própria doença e pelo uso de medicamentos imunossupressores como drogas antirreumáticas modificadoras de doenças, como o metotrexato e ciclosporina.¹⁷

Estudos apontam disfunção imunológica das células T circulantes em pacientes com artrite reumatoide, tornando o sistema imune incapaz de responder ao agente infeccioso,¹⁸ razão pela qual a infecção pelo SARS-CoV-2 possui maior gravidade nesses pacientes, no entanto estes dados são iniciais e estudos com maior número de casos são necessários para conclusões definitivas. Urge atenção a medidas preventivas, como também intervenção rápida naqueles já acometidos pela Covid-19, utilizando-se bloqueadores seletivos de citocinas pró-inflamatórias.

Obesidade

A obesidade representa uma condição em que há inflamação sistêmica crônica de baixo grau que gera desenvolvimento de aterosclerose, Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensão Arterial Sistêmica. Tais comorbidades provocam efeitos adversos aos pacientes infectados por vírus, tais como o SARS-CoV 2.

A inflamação crônica presente em indivíduos obesos faz com que haja a produção anormal de citocinas e elevação de reagentes na fase aguda. As principais citocinas pró-inflamatórias envolvidas são as interleucinas (IL-1 e IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa, fundamentais na patogênese da síndrome metabólica – SM.¹⁹ Nessa circunstância, a resposta imune inata é ineficiente e isso conduz a um quadro inflamatório aumentado e ação anormal de células T.

Assim, tais citocinas definem um pior prognóstico quando associadas à Covid-19. Ademais, a IL-6 possui um papel fundamental na mediação da resposta de fase aguda, uma vez que funciona como biomarcador precoce de lesão pulmonar.²⁰

Em suma, a obesidade e suas comorbidades supracitadas predizem agravo ao quadro infeccioso de obesos pelo novo coronavírus.

Hipertensão Arterial Sistêmica-HAS

A Hipertensão Arterial Sistêmica guarda relação com o novo coronavírus na medida em que o SARS-CoV-2 utiliza a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) para entrar nas células humanas. Essa enzima está presente em células de órgãos vitais como pulmões e rins. Isso corrobora com o fato de muitos pacientes hipertensos infectados terem má evolução na Covid 19.²¹

Alguns anti-hipertensivos elevam o nível das ECA2, sugerindo maior suscetibilidade de pacientes hipertensos contraírem o vírus. Com efeito, não há pesquisas conclusivas que atestam ou refutam a veracidade dessa hipótese.

Idoso

Com efeito, deterioração da função imunitária associada ao processo de envelhecimento se denomina imunossenescência, o

que causa maior incidência de infecções do trato respiratório e urinário, contribuindo de maneira importante com a maior morbimortalidade observada em adultos mais velhos.²²

Portanto, percebe-se que a infecção pelo SARS-Cov2 no indivíduo idoso merece atenção, pois poderá representar pior prognóstico em comparação a infecção em indivíduos jovens.

Um estudo observou que, comparativamente aos jovens, os idosos apresentaram índices mais altos de temperatura corporal, comorbidades e maior aparecimento de doenças graves e críticas.²³ Não há, na literatura médica ou em pesquisas indexadas, conhecimento que aponte o mutualismo clínico patológico do idoso com a Covid-19, mas sugere-se que a imunossupressão intrínseca ao processo de envelhecimento pode influenciar negativamente sobre as expectativas clínicas do idoso.

Referências

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of autoimmunity*. 2020; 109: 1-4.
2. Chan JF, Yuan S, Kok KH, Kai-Wang To K, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-523.
3. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-1207.
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720.

5. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):259-260.
6. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
7. 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. *The Lancet.* 2020; 395(10229): 1054-1062.
8. Wallery B, Ferreira G, Silva JPDO. Impactos neuropatológicos da COVID-19/Neuropathological impacts of COVID-19. *Brazilian Journal of Health Review* 3.3 (2020): 4227-4235.
9. Montalvan V, Lee J, Bueso T, et al. Neurological manifestations of COVID-19 and other corona virus infections: a systematic review. *Clin Neurol Neurosurg.*2020;194:105921.
10. Baig A.M. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* 2020;11(7):995-998.
11. Netland J. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J. Virol.* 2008;82(15):7264-7275.
12. Barbosa LMM, Machado CB. Glossário de Epidemiologia e Saúde. In: Rouquayrol MZ, Gurgel M, editors. *Rouquayrol: Epidemiologia & Saúde.* 7 ed. Rio de Janeiro: Mebook2013. P.663-698.
13. Ministério da Saúde. Vigilância de doenças crônicas não transmissíveis DISTRITO FEDERAL (org.) 2019. [acesso 22 de maio de

2020]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/vigilancia-em-saude/vigilancia-de-doencas-cronicas-nao-transmissiveis-dcnt>.

14. American Diabetes Association (2020) Como o COVID-19 afeta pessoas com diabetes. [acesso 24 de maio de 2020]. Disponível em: <https://www.diabetes.org/coronavirus-covid-19/how-coronavirus-impacts-people-with-diabetes>.

15. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al (2020) Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev* e3319. Doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>.

16. American Diabetes Association. 2020. Como o COVID-19 afeta pessoas com diabetes. [acesso 23 de maio de 2020]. Disponível em: <https://www.diabetes.org/coronavirus-covid-19/how-coronavirus-impacts-people-with-diabetes>.

17. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. **Rheumatology**. 2013; 52(1):53–61.

18. Koetz K, Bryl E, Spickschen K, O'Fallon WM, Goronzy JJ, Weyand CM. T cell homeostasis in patients with rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(16):9203-9208.

19. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-867.

20. Voiriot G, Razazi K, Amsellem V, Nhieu JTV, Abid S, Adnot S, et al. Interleukin-6 displays lung anti-inflammatory properties and exerts protective hemodynamic effects in a double-hit murine acute lung injury. *Respir Res*. 2017;18(1):64.

21. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veessler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-292.e6.
22. Robinson KA, Baughman W, Rothrock G, Barrett NL, Pass M, Lexau C, et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995-1998: Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. *JAMA*. 2001;285(13):1729-1735.
23. Lian J, Jin X, Hao S, Cai H, Zhang S, Zheng L, et al. Analysis of Epidemiological and Clinical features in older patients with Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) out of Wuhan [published online ahead of print, 2020 Mar 25]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa242.

Capítulo 4 - Exames Diagnósticos

Augusto Cesar Maia Rio Lima Silveira
Paula Shelda Fonseca Fernandes
Danilo Rafael da Silva Fontinele
Hugo Andrey dos Santos de Oliveira
Iara Maria de Moraes Alves
Laís Neiva Rego Siqueira
Sabas Carlos Vieira

Exame Molecular

O exame padrão-ouro, em se tratando de vírus, é a cultura de tecido, onde o antígeno, ou seja, o vírus é isolado. Todavia, com o advento da engenharia genética, atualmente o padrão-ouro é a reação em cadeia da polimerase (PCR), que detecta o ácido nucleico de forma rápida, com alta sensibilidade e especificidade.¹

A transcriptase reversa-PCR (RT-PCR) é um ensaio qualitativo específico e simples de grande interesse na detecção de SARS-CoV-2. Além disso, a RT-PCR tem sensibilidade adequada para ajudar no diagnóstico de infecção precoce. Portanto, o ensaio de RT-PCR pode ser considerado como o principal método a ser aplicado para detectar o agente causador da Covid-19, o SARS-CoV-2.²

A confirmação diagnóstica da Covid-19 é obtida através da detecção do RNA do SARS-CoV-2 na amostra analisada, preferencialmente obtida de raspado de nasofaringe. A RT-PCR transforma o RNA do vírus em DNA, que posteriormente é amplificado, e, se houver material genético do SARS-CoV-2 na amostra, sondas específicas detectam a sua presença e emitem um sinal que é captado pelo equipamento e traduzido em resultado positivo. Assim, a suspeita de Covid-19 é confirmada.³

A coleta de material para realizar RT-PCR deve ser feita do 3º dia ao 10º dia após o início dos sintomas, pois ao final desse período a quantidade de RNA tende a diminuir. Existem várias metodologias e protocolos para realização da RT-PCR, portanto os resultados podem variar de um laboratório para outro.³

Um único resultado de RT-PCR não detectando SARS-CoV-2 não exclui o diagnóstico da Covid-19. Sempre que houver discordância com o quadro clínico epidemiológico, o exame de RT-PCR deve ser repetido em outra amostra do trato respiratório. A sensibilidade do exame para diferentes amostras biológicas é variável.¹ Um estudo¹ que avaliou 1070 amostras de 250 pacientes com Covid-19 observou os seguintes valores de sensibilidade para as diferentes amostras testadas por RT-PCR: lavado bronco-alveolar 93%, escarro 72%, *swab* nasal 63%, *swab* de orofaringe 32%, fezes 29%, sangue 1% e urina 0%.

Como o intervalo de tempo até o pico dos níveis virais na Covid-19 ainda é desconhecido, o tempo ótimo para a coleta das amostras biológicas e maior eficiência no diagnóstico da infecção não foi estabelecido ainda. Um estudo chinês descreveu que 3,0% de 167 pacientes com evidência de Covid-19 na tomografia de tórax inicialmente apresentaram RT-PCR negativo. Posteriormente, o *swab* de todos os pacientes se tornou positivo, após um intervalo médio de 5 a 7 dias⁴

Outro estudo⁵ demonstrou que a carga viral de pacientes nos quais foram realizadas múltiplas coletas de *swab* de orofaringe e nasofaringe oscila ao longo do tempo. Num mesmo paciente pode-se detectar o vírus em amostra coletada num dia e não detectá-lo em amostra coletada noutro dia.

Portanto, a coleta de múltiplas amostras, de locais e em tempo diferentes da evolução da doença, pode ser necessária para o diagnóstico da Covid-19. Importante lembrar que a persistência do exame positivo não significa necessariamente que o paciente ainda está infectado. O período que os pacientes permanecem infectantes ainda não está totalmente esclarecido e a utilização dos testes para liberação do paciente do isolamento respiratório deve ser avaliada criteriosamente.⁶

Uma série de casos⁷ descreveu os resultados dos testes de RT-PCR em quatro profissionais de saúde que receberam alta da hospitalização ou quarentena, após dois resultados negativos do teste de RT-PCR e resolução da infecção clínica por Covid-19. Todavia, após 5 a 13 dias apresentaram resultados positivos nos testes de RT-PCR. Esses achados sugerem que pelo menos uma proporção de pacientes recuperados ainda pode ser portadora de vírus.

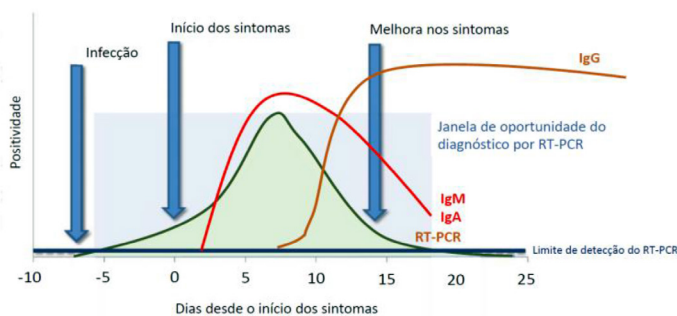
Em uma série⁸ de 51 pacientes com tomografia computadorizada (TC) do tórax e RT-PCR realizados no terceiro dia de sintomas, a sensibilidade da TC para a infecção por Covid-19 foi de 98% em comparação com a sensibilidade da RT-PCR de 71% ($p < 0,001$). Esses resultados apoiam o uso da TC do tórax na triagem de Covid-19 em pacientes com características clínicas e epidemiológicas compatíveis com a infecção, principalmente quando o teste de RT-PCR é negativo.

Vale ressaltar que o contrário também pode acontecer, isto é, um paciente com infecção por Covid-19 confirmada por RT-PCR pode ter TC torácica normal na admissão. Um estudo avaliou que entre 17 dos 149 (11,4%) pacientes sintomáticos com TC torácica normal na admissão, 12 permaneceram negativos 10 dias depois, com dois a três exames de TC de seguimento. As TC torácicas dos outros cinco pacientes se tornaram positivas durante uma média de 7 dias.⁹

Atualmente, o teste RT-PCR continua sendo o padrão de referência para fazer o diagnóstico definitivo da infecção por Covid-19. Os médicos devem estar sempre vigilantes para identificar pacientes com infecção por Covid-19, que podem ter poucos ou nenhum sintoma clínico, tomografia computadorizada do tórax normal e até mesmo teste inicial negativo de RT-PCR.⁹

É importante ressaltar que o início do tratamento não deve ser postergado se a clínica e/ou exame de imagem for compatível com Covid-19, bem como nos casos em que a RT-PCR seja negativa para SARS-CoV-2.

Figura 1. Resultado dos métodos diagnósticos nos estágios da infecção por SARS-CoV-2.



Fonte: Lippi et al.¹⁰

Sorologia

Para compreender um exame necessita-se primeiro compreender a fisiologia e a ciência que o envolvem e o que de fato ele analisa. No caso da sorologia, precisamos entender que esse exame analisa uma possível reação do organismo a infecção por vírus.¹¹

Sabe-se que os anticorpos são glicoproteínas circulantes no plasma, também denominadas imunoglobulinas e que, após serem ativadas pelas células T, os linfócitos B proliferam e diferenciam-se em células plasmáticas que produzem grande quantidade de imunoglobulinas. Essas imunoglobulinas (Ig) possuem cinco classes diferentes, designadas IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, cada uma com características específicas, mas para esse tema somente duas nos interessam. A IgG (classe de anticorpo mais abundante no plasma que ativa o sistema complemento, aumenta a fagocitose e identifica microrganismos para aglutinação e destruição); IgM (secretada durante respostas inflamatórias primárias, conjuntamente com a IgG, aumenta a resposta humoral específica para bactérias e vírus, ativa o sistema complemento e estimula a fagocitose, identifica microrganismos para aglutinação e destruição e é encontrada na superfície dos linfócitos B, realizando a função de receptor de antígeno).¹¹

A sorologia para a Covid-19, diferentemente da RT-PCR, verifica a resposta imunológica do corpo em relação ao vírus. Isso é feito a partir da detecção de anticorpos IgG, IgA e IgM em pessoas que foram expostas ao SARS-CoV-2. Nesse caso, o exame é realizado a partir da amostra de sangue do paciente.^{3,12,13}

Os testes sorológicos são comparativamente mais fáceis de realizar, mas sua utilidade pode ser limitada pelo desempenho e pelo fato de os anticorpos aparecerem mais tarde durante o curso da doença. Para que o teste tenha maior sensibilidade é recomendado que seja realizado pelo menos 10 dias após o início dos sintomas. Isso se deve ao fato de que produção de anticorpos no organismo só ocorre depois de um período mínimo após a exposição ao vírus.^{3,13,14,15}

Realizar o teste de sorologia fora do período indicado pode resultar num resultado falso-negativo. Por isso, para realizar o exame é necessário o pedido médico. Em caso de resultado ne-

gativo, a critério médico, uma nova coleta pode ser necessária. É importante ressaltar que nem todas as pessoas que têm infecção por SARS-CoV-2 desenvolvem anticorpos detectáveis pelas metodologias disponíveis, principalmente pessoas que apresentam quadros com sintomas leves ou não apresentam nenhum sintoma. Desse modo, pode haver resultados negativos na sorologia mesmo em pessoas que tiveram Covid-19 confirmada por PCR.¹²

Figura 2. Interpretação de exames moleculares e sorológicos.

Resultados				Significado Clínico
RT-PCR	IgA	IgM	IgG	
+	-	-	-	Se paciente sintomático-infecção ativa ou recente pelo Sars-Cov-2
+	+	+	-	Se paciente sintomático-infecção ativa ou recente pela Sars-Cov-2
+	+/-	+	+	Infecção recente pelo Sars-Cov-2 com produção de anticorpo IgG
-	-	-	+	Possível contato prévio com Sars-Cov-2
-	+/-	+	+	Possível estágio de recuperação de uma infecção (COVID19)

Fonte: Albert Einstein.¹⁶

Para que o teste tenha uma maior eficácia e sensibilidade, quanto à resposta imunológica, é recomendada sua realização pelo menos 10 dias após o início dos sintomas. Isso se deve ao processo de resposta do nosso sistema imunológico na produção de anticorpos que só ocorre depois de um período mínimo após a exposição do vírus.³

Teste Rápido

O Ministério da Saúde Brasileiro utiliza o teste rápido SARS-CoV-2 antibody test® como exame rápido para detecção de anticorpos IgM/IgG contra SARS-CoV2. O teste baseia-se na tecnologia de imunocromatografia de fluxo lateral para detecção rápida e qualitativa dos anticorpos IgG/IgM em amostras de sangue total, soro ou plasma humano e deve ser usado como um instrumento auxiliar no diagnóstico rápido da infecção por SARS-CoV-2.¹⁷

Trata-se de um teste qualitativo para triagem e auxílio diagnóstico, portanto resultados negativos não excluem a infecção por SARS-CoV-2 nem resultados positivos podem ser usados como evidência absoluta de SARS-CoV-2, pois o resultado deve ser interpretado por um médico e correlacionados aos dados clínicos e outros exames laboratoriais confirmatórios como RT-PCR.¹⁸

A Imunocromatografia utilizada no teste é baseada no princípio do imunoensaio de captura para determinação dos anticorpos SARS-CoV-2 IgG/IgM no sangue total, soro e plasma humanos. Quando a amostra é adicionada ao poço de reação no dispositivo de teste, ela é absorvida por ação capilar, mistura-se ao conjugado SARS-CoV-2 antígeno-corante e flui através da membrana pré-revestida. Dessa forma, quando o nível de anticorpos SARS-CoV-2 na amostra for igual ou superior à faixa de *cut-off* (limite mínimo de detecção do teste), os anticorpos ligados ao conjugado antígeno-corante são capturados pelo anticorpo anti-IgG humano, ambos são capturados pelo complexo anticorpo anti- μ da cadeia imobilizada na região de teste (T) do dispositivo e isso produz uma banda de teste colorida que indica um resultado positivo. Quando o nível de anticorpo SARS-CoV-2 na amostra for zero ou abaixo do *cut-off*, não se forma uma faixa colorida visível na região de teste (T) do dispositivo e isso indica um resultado negativo. Para servir como controle de procedimento, uma linha colorida aparecerá na Região de Controle (C), caso o teste tenha sido realizado corretamente.¹⁸

Recomenda-se que a amostra seja analisada imediatamente após a coleta e que não seja deixada em temperatura ambiente por período prolongado, caso não possa ser analisada imediatamente. É importante que seja armazenada em temperatura de 2-8°C. Não é recomendado analisar amostra de sangue que ficou armazenada mais de 7 dias, ainda que tenha sido acondicionada em temperatura adequada.¹⁸

Figura 3. Testes válidos: presença de linha de controle na região C.



Fonte: COE/SVS/MS/ Abr. 2020.¹⁷

Figura 4. Testes inválidos: ausência de linha de controle na região C.



Fonte: COE/SVS/MS/ Abr. 2020.¹⁷

O teste rápido SARS-CoV-2 deve ser analisado por um profissional capacitado, somado a dados clínicos e exames laboratoriais do paciente. É um teste baseado em ensaio qualitativo, portanto apresenta limitações, pois não foi desenhado para determinar a

concentração de anticorpos para SARS-CoV-2, além disso a precisão do teste depende do processo de coleta das amostras.¹⁷

O teste pode ser comprometido pela coleta incorreta, acondicionamento inadequado ou congelamento e descongelamento repetidos da amostra. Podem ocorrer limitações na detecção devido à metodologia, portanto, para resultados negativos em casos que exista a suspeita de infecção, orienta-se o uso de métodos de detecção de ácido nucleico ou identificação de cultura de vírus para confirmação. Podem ocorrer resultados negativos também por conta de coletas inadequadas, transferência inapropriada de amostra para o cassete, título baixo do vírus na amostra e variações genéticas dos vírus que cursam com alterações nos anticorpos determinantes.¹⁸

Sobre a sensibilidade e especificidade do teste, em uma avaliação de 596 amostras de casos clínicos, incluindo 361 amostras verdadeiro-positivas e 235 amostras verdadeiro-negativas foi de 86,43% (IC 95%: 82,41% ~ 89,58%), e 99,57% (IC 95%: 97,63% ~ 99,92%), respectivamente.¹⁸

Em amostras positivas do teste rápido para SARS-CoV-2, foram realizados testes de reações cruzadas para os seguintes agentes Anticorpo vírus Parainfluenza, Anticorpo Influenza A, Anticorpo Influenza B, Anticorpo pneumoniae Chlamydia, Anticorpo pneumoniae Mycoplasma, Anticorpo Adenovírus, Anticorpo Vírus Sincicial Respiratório, Anticorpo de superfície Hepatite B, Anticorpo vírus Hepatite C, Anticorpo Treponema pallidum, Anticorpo HIV, Anticorpo vírus EB, Anticorpo vírus Measles, Anticorpo Citomegalovírus, Anticorpo Enterovírus tipo 71, Anticorpo Mumps e vírus Varicella-zoster, não obtendo respostas cruzadas do teste com esses agentes testados.¹⁸

Para determinar a precisão do teste, foi desenhado um interensai no qual 10 (dez) replicatas de três amostras com concentrações diferentes de anticorpos foram analisadas. Os resultados positivos e negativos foram corretamente identificados em 100% das análises. A precisão intraensai foi determinada analisando-se três amostras com concentrações diferentes de anticorpos em três lotes diferentes. Os resultados positivos e negativos foram corretamente identificados em 100% das análises.¹⁸

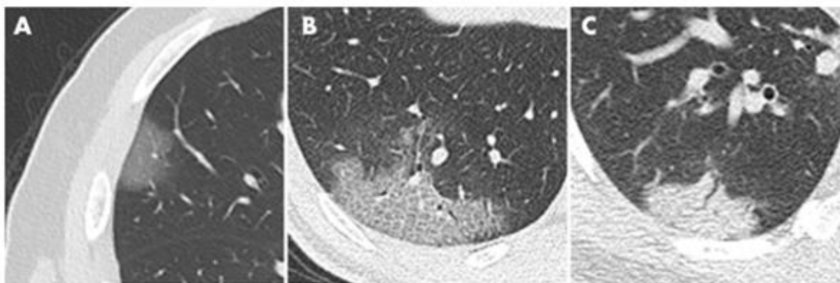
Radiografia e Tomografia de Tórax

Em fevereiro de 2020, Chen et al,¹⁹ pela análise da tomografia de tórax, observaram as seguintes alterações: acometimento pulmonar bilateral em 75% dos casos, enquanto 14% dos casos apresentaram opacidades em vidro-fosco e 1% apresentou pneumotórax.

Ainda em fevereiro de 2020, Inui et al²⁰ avaliaram os aspectos tomográficos de 104 pacientes com diagnóstico confirmado por RT-PCR de Covid-19. Desses, 73% eram assintomáticos e 27% sintomáticos. Em 54% dos assintomáticos e em 79% dos sintomáticos, foram observadas opacidades em vidro fosco ($p=0.023$). Ainda, alterações em vias aéreas foram observadas em 50% dos sintomáticos e em 20% dos assintomáticos ($p=0.002$). Outras alterações encontradas foram: enfisema pulmonar em 7% dos casos e fibrose pulmonar em 3% desses.²⁰

Yoon et al²¹ publicaram um estudo detalhado dos achados radiográficos e tomográficos de nove pacientes com Covid-19. Desses pacientes, três apresentavam alterações na radiografia de tórax, enquanto na tomografia, oito pacientes apresentaram alterações, mostrando a maior sensibilidade da tomografia em comparação com a radiografia. As tomografias desses pacientes tiveram 77 alterações pulmonares observadas, dessas: 78% eram periféricas e 68% posteriores; e a lesão típica encontrada foi opacidades em vidro fosco.

Figura 5. Vidro fosco – A; pavimentação em mosaico – B; consolidação – C.

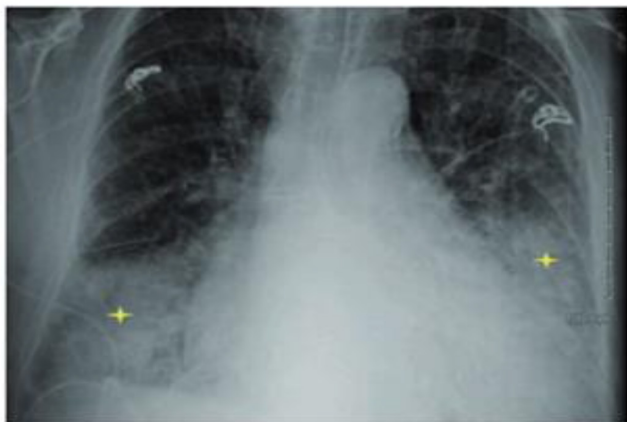


Fonte: Pan et al.²²

Kim et al²³ analisaram a radiografia e a tomografia de 28 pacientes com diagnóstico confirmado de Covid-19. Em 57,2% dos pacientes observou-se acometimento pulmonar bilateral, 21,4% apresentaram acometimento unilateral e nos outros 21,4%, não foram observadas alterações pulmonares.

Na Itália, em maio de 2020, Borghesi et al²⁴ analisaram um escore proposto pelo departamento de imagem do serviço, cujo objetivo era quantificar o acometimento e o progresso das alterações pulmonares, para relacioná-los com a idade e fazer uma estimativa de severidade da Covid-19. Os pacientes foram divididos em sete grupos por faixa etária: a partir de 20 anos e depois em intervalos de 10 anos, sendo o último grupo o daqueles com mais de 80 anos. O estudo concluiu que: homens com 50 anos ou mais e mulheres de 80 anos ou mais têm maiores riscos de desenvolverem doença pulmonar avançada.

Figura 6. Radiografia de tórax do 2º dia de evolução apresentando consolidações bilaterais e opacidades heterogêneas.

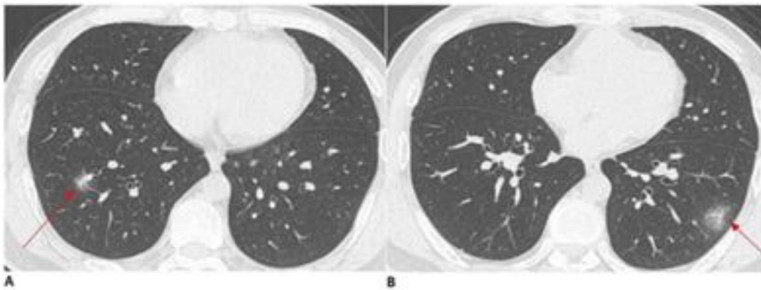


Fonte: Sahu et al.²⁵

Em editorial de maio de 2020, a British Society of Thoracic Imaging Statement sugeriu que os exames de imagem não devam ser definidores de doença na fase inicial, sobretudo em pacientes com quadro leve. Contudo, os exames de imagem têm muito valor na avaliação da evolução da doença, sendo a TC de tórax mais sensível do que a radiografia torácica. Aliado a esses exames, visando a diminuição da exposição à radiação, o ultrassom torácico

na beira do leito tem grande valor, principalmente no rastreamento de complicações pulmonares.²⁶

Figura 7. Tomografia de tórax em corte axial. 2º dia de evolução de sintomas. **A:** consolidações focais em região de feixe broncovascular no lobo inferior direito. **B:** opacidades em vidro fosco em regiões subpleurais do lobo inferior esquerdo.



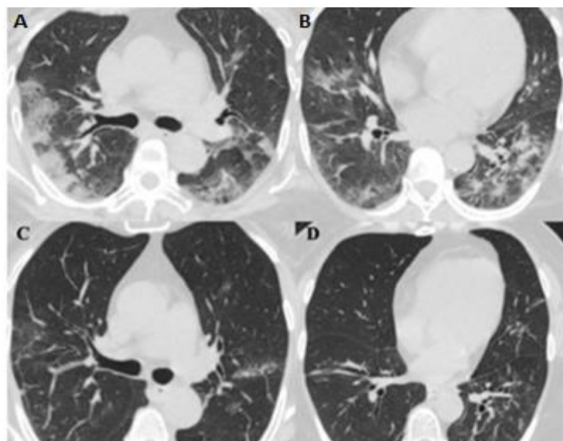
Fonte: Lin et al.²⁷

Segundo o Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR), a ideia de não utilizar a TC de tórax como instrumento de rastreamento é reforçada porque os exames de imagens normalmente têm importância como auxiliar do diagnóstico e, principalmente, como avaliadores de complicações. Ainda, no guia do CBR, os principais achados à TC são: acometimento pulmonar bilateral, periférico e basal, morfologia arredondada e ausência de linfonomegalia, derrame pleural, escavações e nódulos.²⁸

Indo além dessas análises, observa-se que a Tomografia e a Radiografia de tórax podem não apresentar alterações em pacientes com quadros leves e de início recente, fato apoiado pelas evidências atuais de se tratar de uma doença progressiva e dinâmica. Porém, pelos estudos atuais, esses dois métodos de imagem aparentam boa relação no apoio diagnóstico, sobretudo diante grande suspeita clínico-epidemiológica, tendo a Tomografia de tórax maior sensibilidade quando comparada com a radiografia.²⁸

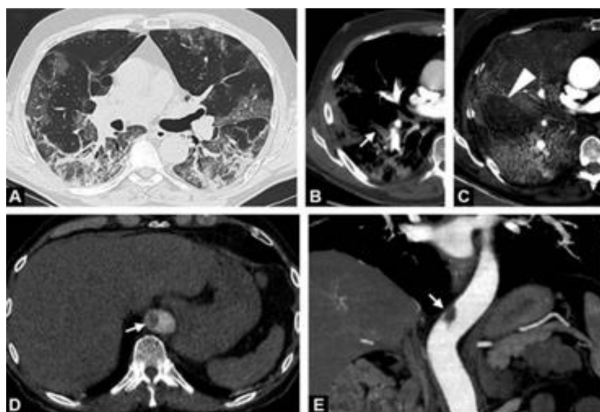
Assim, os principais achados nos exames de imagem de tórax foram: distribuição bilateral das lesões, opacidades em vidro-fosco, “pavimentação em mosaico”, consolidações, padrão reticular/linhas subpleurais, alterações de vias aéreas, sinal do halo invertido. Linfonomegalia, derrame pleural e derrame pericárdio apresentaram relação com pior prognóstico.²⁸

Figura 8. **A e B:** TC de tórax em corte axial do 9º dia do início dos sintomas: distribuição bilateral, periférica e posterior com opacidades em vidro fosco e pavimentação em mosaico. **C e D:** mesmo paciente, 21º dia a partir do início dos sintomas: resolução significativa das lesões.



Fonte: Lo et al.²⁹

Figura 9. **A:** TC de tórax em corte axial, distribuição bilateral, periférica e posterior com opacidades em vidro fosco e pavimentação em mosaico. **B:** AngioTC em corte axial, observa-se defeito de enchimento no ramo basal anterior da artéria do lobo pulmonar inferior direito. **C:** angioTC em corte axial, observa-se TEP em lobo pulmonar inferior direito. **D:** angioTC, observa-se defeito de enchimento em aorta. **E:** angioTC em corte coronal, observa-se trombo flutuante em junção tóraco-abdominal.

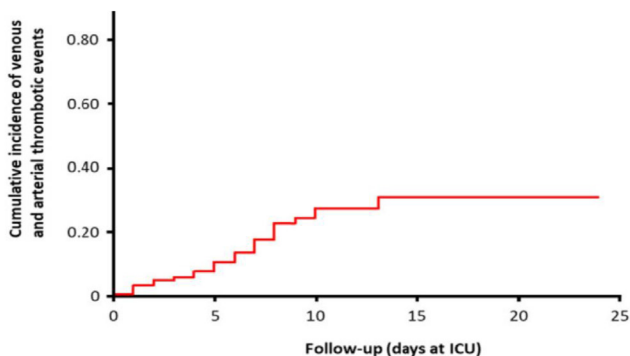


Fonte: Le Berre et al.³⁰

Outro aspecto importante nos exames de imagem é o papel da angiotomografia (angioTC) de tórax nos casos de Covid-19 que evoluem para tromboembolismo pulmonar (TEP). Em unidade de terapia intensiva (UTI), pacientes com quadro grave de Covid-19 tiveram aumento absoluto do risco de TEP de 14.4% (IC 95%, 6.1% a 22.8%),³¹ quando comparados com pacientes graves em UTI no ano de 2019, no mesmo período. Quando comparados com pacientes que deram entrada em UTI no ano de 2019 com diagnóstico de Influenza, os pacientes com Covid-19 apresentaram aumento absoluto de TEP de 13.1% (IC 95%, 1.9% a 24.3%).²⁸ Neste contexto, a angioTC tem papel fundamental na confirmação de TEP, particularmente nos casos graves que evoluem para deterioração dos parâmetros hemodinâmicos e respiratórios.³²

Ainda no contexto da TEP na Covid-19, observa-se que a predisposição à trombose, tanto em território venoso quanto em território arterial, pode se dever a: processo inflamatório extenso, ativação plaquetária, disfunção endotelial e estase circulatória.³³ Apesar da necessidade de mais estudos clínicos, tem-se utilizado a anticoagulação em dose plena com Heparina de baixo peso molecular.³⁴ Contudo, a Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) não tem recomendado o uso rotineiro de heparina em dose plena para pacientes com Covid-19. Ela tem recomendado a melhor profilaxia farmacológica e não farmacológica, resguardadas as contraindicações habituais e de maneira individualizada.³⁵

Gráfico 1. Incidência cumulativa de trombose venosa e arterial durante período de internação em UTI de pacientes com diagnóstico confirmado de pneumonia por Covid-19.



Fonte: Klok et al.³⁶

Referências

1. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020;323(18):1843-1844.
2. Tahamtan A, Ardebili A. Real-time RT-PCR in COVID-19 detection: issues affecting the results. *Expert Rev Mol Diagn*. 2020;20(5):453-454.
3. Fleury. [acesso 22 de abril de 2020]. Disponível em: <https://www.fleury.com.br/noticias/conheca-os-diferentes-tipos-de-teste-para-covid-19>.
4. 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 [published online ahead of print, 2020 Feb 12]. *Radiology*. 2020;200343.
5. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1177-1179.
6. Sociedade Brasileira de análise Clínica – SBAC. [acesso 22 de abril de 2020]. Disponível em: <http://www.sbac.org.br/blog/2020/03/30/diagnostico-laboratorial-do-coronavirus-sars-cov-2-causador-da-covid-19/>
7. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, et al. Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. *JAMA*. 2020;323(15):1502-1503.
8. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020;200432.

9. Yang W, Yan F. Patients with RT-PCR-confirmed COVID-19 and Normal Chest CT. *Radiology* 2020;295(2):E3-E3.
10. Lippi G, Simundic AM, Plebani M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1070-1076.
11. Abbas AK, Litchman AH, Pillai S. *Imunologia celular e molecular-9. ed.* – Rio de Janeiro: Elsevier,2019
12. Xiang F, Wang X, He X, Peng Z, Yang B, Zhang J, et al. Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa461.
13. Zhao R, Li M, Song H, Chen J, Ren W, Feng Y, et al. Early detection of SARS-CoV-2 antibodies in COVID-19 patients as a serologic marker of infection. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa523.
14. Suhandynata RT, Hoffman MA, Kelner MJ, McLawhon RW, Reed SL, Fitzgerald RL. Longitudinal Monitoring of SARS-CoV-2 IgM and IgG Seropositivity to Detect COVID-19. *J Appl Lab Med.* 2020;jfaa079.
15. Zainol Rashid Z, Othman SN, Abdul Samat MN, Ali UK, Wong KK. Desempenho diagnóstico dos ensaios sorológicos COVID-19. *Malays J Pathol.* 2020; 42 (1): 13-21.
16. Albert Einstein. 22.04.2020 - Atualização COVID-19 e Anticorpos e Carga Viral. [acesso 30 de maio de 2020]. Disponível em: https://www.einstein.br/Documentos%20Compartilhados/22-04-2020_COVID-19_Carga-Viral_Anticorpos.pdf
17. Brasil. MINISTERIO DA SAUDE. SARS-CoV-2 antibody test Teste Rápido Imunocromatográfico. COE/SVS/MS | Abr. 2020. Secretaria de Vigilância em Saúde, 2020b. [acesso 23 de maio de 2020]. Disponível em: <<https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/14/SARS-CoV-2-antibodytest.pdf>>.

18. Brasil. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Nota técnica nº 20200408 de 31 de março de 2020. Apresenta a bula ONE STEP COVID-2019 TEST (IMUNOCROMATOLOGIA). Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS), 2020a. [acesso 23 de maio de 2020]. Disponível em: <http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/documentos/20200408_nota_tecnica11_2020_Bula_one_test.pdf>.

19. 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*. 2020; 395(10223):507-513.

20. Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, Kunishima N, Watanabe S, Suzuki Y, et al. Chest CT finds in cases from the Cruise ship “Diamond Princess” with Coronavirus Disease 2019(COVID-19). *Radiological Society of North America*. 2020; 2(2). [acesso 21 de maio de 2020]. Disponível em: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/ryct.2020200110#tbl2>.

21. Yoon SH, Lee KH, Kim JY, Lee YK, Ko H, Kim KH, et al. Chest Radiographic and CT Findings of the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Analysis of Nine Patients Treated in Korea. *Korean J Radiol*. 2020;21(4):494-500.

22. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020;295(3):715-721.

23. Kim ES, Chin BS, Kang CK, Kim NJ, Kang YM, Choi JP, et al. Clinical Course and Outcomes of Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: a Preliminary Report of the First 28 Patients from the Korean Cohort Study on COVID-19. *J Korean Med Sci*. 2020;35(13):e142.

24. Borghesi A, Zigliani A, Masciullo R, Golemi S, Maculotti P, Farina D, et al. Radiographic severity index in COVID-19 pneumonia: relationship to age and sex in 783 Italian patients. *Radiol Med*. 2020;125(5):461-464.

25. Sahu KK, Mishra AK, Martin K, Chastain I. COVID-19 and clinical mimics. Correct diagnosis is the key to appropriate therapy. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020;90(2):10.4081/monaldi.2020.1327.

26. Rodrigues JCL, Hare SS, Edey A, Devaraj A, Jacob J, Johnstone A, et al. Editorial: An update on COVID-19 for the radiologist – A British Society of Thoracic Imaging Statement. *ELSEVIER. Editorial/Clinical Radiology* 75(2020) 323-325. [acesso 21 de maio de 2020]. Disponível em: [https://www.clinicalradiologyonline.net/article/S0009-9260\(20\)30087-8/pdf](https://www.clinicalradiologyonline.net/article/S0009-9260(20)30087-8/pdf).

27. Lin X, Gong Z, Xiao Z, Xiong J, Fan B, Liu J. Novel Coronavirus Pneumonia Outbreak in 2019: Computed Tomographic Findings in Two Cases. *Korean J Radiol.* 2020;21(3):365-368.

28. Departamento de Radiologia Torácica. Achados de imagem na COVID-19: Indicação e interpretação. *GUIA CBR.* [acesso 21 de maio de 2020]. Disponível em: http://covid-19.cremesp.org.br/wp-content/uploads/2020/03/Guia-CBR_Achados-de-imagem-na-COVID-19_Indica%C3%A7%C3%A3o-e-interpret%C3%A7%C3%A3o_20_03_20.pdf.

29. Lo IL, Lio CF, Cheong HH, Lei CI, Cheong TH, Zhong X, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 RNA shedding in clinical specimens and clinical characteristics of 10 patients with COVID-19 in Macau. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1698-1707.

30. Le Berre A, Marteau V, Emmerich J, Zins M. Concomitant acute aortic thrombosis and pulmonary embolism complicating COVID-19 pneumonia. *Diagn Interv Imaging.* 2020;101(5):321-322.

31. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lasalle F, et al. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence [published online ahead of print, 2020 Apr 24]. *Circulation.* 2020;10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.

32. Robba C, Battaglini D, Ball L, Patroniti N, Loconte M, Brunetti I, et al. Distinct phenotypes require distinct respiratory management strategies in severe COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 11]. *Respir Physiol Neurobiol.* 2020;279:103455.
33. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950-2973.
34. Harenberg J, Favaloro E. COVID-19: progression of disease and intravascular coagulation - present status and future perspectives. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1029-1036.
35. Associação de Medicina Intensiva Brasileira. Recomendações da Associação de Medicina Intensiva Brasileira para a abordagem do Covid-19 em Medicina Intensiva. Publicada online, atualizada em 28 de maio de 2020. [acesso 01 de junho de 2020]. Disponível em: https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2020/maio/28/Recomendacoes_AMIB-2a_atual.-28.05.pdf.
36. Klok FA, Kruip MJHA, Van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-147.

Capítulo 5. Opções terapêuticas para o tratamento da Covid-19 na Fase 1 e 2

Tatyanne Silva Rodrigues
Danilo Rafael da Silva Fontinele
Maria José Santos Brandão Carvalho
Laís Neiva Rego Siqueira
Lara Cavalcante Mourão
Sabas Carlos Vieira

Hidroxicloroquina

Têm sido levantadas hipóteses sobre diversos medicamentos para o tratamento da Covid-19, incluindo a cloroquina (um fármaco utilizado no tratamento da malária e afecções reumatológicas) e percebeu-se um efeito inibidor do SARS-CoV-2, *in vitro*. Um análogo da cloroquina, a hidroxicloroquina, apresentou atividade *in vitro* anti-SARS-CoV, especialmente em associação ao fármaco azitromicina.¹

Com base no estudo *in vitro* de Yao et al,² o esquema terapêutico para a hidroxicloroquina é 400 mg, duas vezes ao dia no primeiro dia, administrada por via oral, seguida por uma dose de manutenção de 200 mg administrada duas vezes ao dia por quatro dias para a infecção por SARS-CoV-2. Vale ressaltar que a hidroxicloroquina apresentou um efeito antiviral maior que a cloroquina.

A cloroquina é uma droga conhecida desde 1934. Além de seus efeitos antimaláricos bem conhecidos, a cloroquina exerce efeitos antivirais diretos, inibindo as etapas dependentes do pH na replicação de vários vírus, incluindo membros dos flavivírus, retrovírus e coronavírus. Além disso, a cloroquina tem efeitos imunomoduladores, suprimindo a produção/ liberação do fator de necrose tumoral alfa (TNF α) e interleucina 6, que mediam as complicações inflamatórias de várias doenças virais. Os mecanismos gerais de inibição viral por cloroquina/hidroxicloroquina podem prejudicar a replicação de vários vírus, interagindo com o endossoma e assim mediando a entrada viral nas células ou nos estágios finais da replicação viral (Figura 1). A acumulação de clo-

roquina/hidroxicloroquina em linfócitos e macrófagos resulta em efeitos anti-inflamatórios, isto é, a cloroquina/hidroxicloroquina reduz a secreção de citocinas pró-inflamatórias, em particular o TNF α , e também diminui a expressão superficial de receptores de TNF em células monocíticas humanas e, portanto, a sinalização de TNF mediada por receptor (Figura 2).³

Os principais estudos^{4,9} que demonstraram ineficácia da hidroxicloroquina ou cloroquina não avaliaram sua eficácia na fase precoce da doença. A medicação foi utilizada, sobretudo, em pacientes em fase II e III da Covid-19. Um destes estudos⁹ foi retratado pela revista Lancet após questionamento da comunidade científica internacional, os autores pediram desculpa e informaram que não podiam garantir a veracidade dos dados publicados, foi utilizado um banco de dados que não foi liberado para ser auditado.

A cloroquina é talvez um dos medicamentos mais prescritos no mundo. De fato, há décadas as pessoas que visitam áreas geográficas endêmicas de malária recebem profilaxia com cloroquina e continuam seu uso por mais 2 meses após o retorno. Além disso, os moradores locais tomam cloroquina continuamente, e o tratamento da malária há muito se baseia nesse medicamento. Além disso, a hidroxicloroquina é usada há décadas em doses muito mais altas (até 600 mg / dia) para tratar doenças autoimunes. É difícil encontrar um produto que atualmente tenha um perfil de segurança melhor estabelecido que a cloroquina. Além disso, seu custo é insignificante. Estudos randomizados, duplos-cegos e com a medicação utilizada na fase correta devem ser realizados.¹⁰

Um estudo chinês reportou que mais de 100 pacientes com pneumonia severa ou grave por SARS-Cov-2 tratados com cloroquina 500mg de 12/12 horas apresentaram melhora significativa dos sintomas e da avaliação radiológica em relação aos controles. Os autores relatam ainda que o protocolo foi incorporado ao Guideline chinês de Covid-19 após uma reunião com autoridades governamentais e regulatórias.¹¹

Um estudo randomizando com 62 pacientes avaliou hidroxicloroquina 400mg/dia por 5 dias versus placebo. Os autores avaliaram os achados radiológicos na admissão e 5 dias depois, todos os pacientes eram de enfermaria. Além da hidroxicloroquina, no braço intervenção todos os pacientes receberam oxigênio, agentes

antivirais, antibiótico e imunoglobulina com ou sem corticoide. A remissão da tosse e da febre foi mais rápida no grupo hidroxiclороquina. A melhora radiológica da pneumonia no grupo intervenção foi de 80.6% e no controle 54.5%. Os quatro pacientes que evoluíram com piora foram do grupo controle. Apenas dois efeitos adversos foram relatados (cefaleia e rash cutâneo).¹²

O Conselho Federal de Medicina propôs que o médico assistente deve considerar o uso de cloroquina ou hidroxiclороquina, em decisão compartilhada com o paciente, a partir da manifestação de sintomas leves no início do quadro clínico, se descartadas outras viroses e se confirmado o diagnóstico de Covid-19. Deve considerar ainda o uso em pacientes com sintomas importantes, mas ainda não com necessidade de cuidados intensivos, com ou sem necessidade de internação e o uso compassivo em pacientes críticos recebendo cuidados intensivos.¹³

A Sociedade Brasileira de Reumatologia alertou que a cloroquina e hidroxiclороquina, por serem medicamentos utilizados há muito tempo, possuem um perfil de segurança conhecido.¹⁴

Hidroxiclороquina e Azitromicina

A Rede Prevent Senior de São Paulo publicou seus dados para a imprensa brasileira.¹⁵ Embora esse estudo não tenha sido publicado em revista científica indexada com avaliação independente e anônima pelos pares, bem como apresentasse vários vieses do ponto de vista metodológico, tais quais: não testagem dos pacientes para confirmação de Covid-19 por RT-PCR, não ser um estudo randomizado, não caracterizar bem o motivo da internação e ter incluído pacientes com pouca sintomatologia que teoricamente poderiam ficar sem tratamento. Foram admitidos no estudo 412 pacientes que aceitaram iniciar precocemente o uso de hidroxiclороquina (400mg 12/12 primeiro dia seguido de 1 comprimido de 400mg/dia por 6 dias e azitromicina 500mg/dia por cinco dias) e o desfecho de internação foi comparado com 224 pacientes que não aceitaram entrar no estudo.

A conclusão dos autores¹⁵ foi que a utilização de hidroxiclороquina e azitromicina em pacientes com suspeita de Covid-19 diminui a necessidade de internação hospitalar. A taxa de internação dos pacientes que receberam a medicação, antes ou depois de

7 dias de início dos sintomas, e a taxa de internação dos que não tomaram a medicação foi de 1.17%, 3.2% e 5.4%¹² No grupo tratamento ocorreram dois óbitos: um por doença coronariana e outro por câncer metastático. No grupo controle não ocorreu óbito. O tempo de seguimento do estudo é curto e a atualização e publicação dos dados com um seguimento maior é aguardada para melhor avaliação dos resultados. Além da análise de subgrupos com confirmação diagnóstica com RT-PCR. A publicação destes dados foi muito criticada, mas representa uma experiência de mundo real em um contexto de pandemia onde a realização de estudos randomizados são difíceis e até o dia 20.06.2020 nenhum estudo randomizado na fase inicial da Covid-19 havia sido publicado.

Uma análise do subgrupo de pacientes que se submeteram a tomografia de tórax (CT) e tinham achados compatíveis com Covid-19 (grupo tratamento e controle - 60.9% versus 24%, fizeram CT e destes 70% versus 40.7% tinham alterações compatíveis com Covid-19, respectivamente)¹³ pode trazer informações adicionais que ajudem o clínico na tomada de decisão. É curioso que muitos pacientes que apresentavam alterações pulmonares na tomografia de tórax foram tratados no domicílio, sobretudo em se tratando de pacientes idosos e com comorbidades. Este achado também mostra que a doença pode ser silenciosa e já apresentar alterações pulmonares em pacientes pouco sintomáticos. Os estudos randomizados que estão em curso no mundo podem esclarecer estas dúvidas. Na opinião deste grupo devemos oferecer o tratamento precoce para mitigar a evolução da doença e evitar a sobrecarga no sistema de saúde brasileiro, enquanto não existe um tratamento específico para a Covid-19.¹⁵

O tratamento domiciliar da Covid-19 também foi realizado no Estado do Pará, quando o sistema de saúde colapsou e não havia nenhuma vaga para internação hospitalar. Um grupo de médicos se uniram e trataram os pacientes na fase II da Covid-19 com corticoide oral, antibióticos, hidroxicloroquina e azitromicina. No relato destes médicos, 323 pacientes foram tratados nesta condição, 44 conseguiram vagas para serem internados e apenas um evoluiu para o óbito. (Comunicação pessoal Zeballos R, junho de 2020).

Em um estudo que incluiu 20 pacientes com Covid-19 e que receberam hidroxicloroquina 600mg/dia, associada ou não à azi-

tromicina, avaliou-se a eliminação do vírus através de coleta de *swab* nasofaríngeo. A avaliação dos pacientes que utilizaram hidroxicloroquina e azitromicina, no sexto dia de tratamento, mostrou que houve eliminação do vírus em 100% dos casos, já nos que usaram somente hidroxicloroquina, em 57.1% não houve identificação do vírus e nos controles (sem utilizar as drogas) a eliminação completa do vírus foi de apenas 12.5%.¹⁶

Em outro estudo,¹⁷ uma coorte de 80 pacientes com infecção relativamente leve, tratados com hidroxicloroquina e azitromicina por um período de pelo menos três dias, reportou melhora clínica dos pacientes. Observou-se uma queda rápida da carga viral nasofaríngea, com 83% de negativos no 7º dia e 93% no 8º dia. As culturas de vírus das amostras respiratórias foram negativas em 97,5% dos pacientes no 5º dia. Os pacientes puderam receber alta rapidamente da Unidade de doença infecciosa com um tempo médio de permanência de cinco dias.

O principal estudo até o momento que avaliou o tratamento precoce da Covid-19 foi realizado por Million et al.¹⁸ Os autores avaliaram 1061 positivos para SARS-CoV-2 por RT-PCR colhido de *swab* nasal, tratados por pelo menos três dias com hidroxicloroquina e azitromicina. O clareamento viral determinado por RT-PCT ocorreu em 973 pacientes em 10 dias (91,7%). Resultados clínicos adversos (admissão na UTI, óbito ou hospitalização por 10 dias ou mais) foi observado em 46 pacientes (4,3%) e 8 morreram (0,75%) (74-95 anos). Todas as mortes resultaram de insuficiência respiratória e não de toxicidade cardíaca. Resultados clínicos adversos foram associados a idade avançada, gravidade da doença na admissão e baixa concentração sérica de hidroxicloroquina. Apenas 2,3% dos pacientes relataram eventos adversos leves.

Recentemente, foram relatados retrospectivamente o tratamento clínico para Covid-19 em 3.737 pacientes, incluindo 3.119 (83,5%) tratados com hidroxicloroquina e azitromicina por pelo menos três dias e 618 (16,5%) pacientes tratados sem utilização destas drogas. Os desfechos foram óbito, transferência para unidade de terapia intensiva (UTI), ≥ 10 dias de hospitalização e clareamento viral. A idade média foi de 45 (desvio padrão de 17) anos, 45% eram do sexo masculino e a taxa de mortalidade foi de 0,9%. Foram realizadas 2.065 tomografias computadorizadas de baixa dose (TC), destacando lesões pulmonares em 592 dos

991 (59,7%) pacientes com sintomas clínicos mínimos. Foi observada discrepância entre dispneia espontânea, hipoxemia e lesões pulmonares. Fatores clínicos (idade, comorbidades), fatores biológicos (linfopenia; eosinopenia; diminuição do zinco no sangue; e aumento dos dímeros D, lactato desidrogenase, creatinina fosfoquinase e proteína c reativa) e lesões moderadas e graves detectadas em tomografias de baixa dose foram associadas a mau resultado clínico. O tratamento com hidroxicloroquina e azitromicina foi associado a uma diminuição do risco de transferência para a UTI ou morte (HR 0,18 0,11-0,27), diminuição do risco de hospitalização ≥ 10 dias (OR IC95% 0,38 0,27-0,54) e menor duração do clareamento viral (tempo para PCR negativo: HR 1,29 1,17-1,42). O prolongamento do intervalo QT (> 60 ms) foi observado em 25 pacientes (0,67%), levando à interrupção do tratamento em 12 casos, incluindo 3 casos com intervalo QTc > 500 ms. Nenhum caso de *torsade de pointe* ou morte súbita ocorreu. Tais resultados sugerem que o diagnóstico precoce, o isolamento precoce e o tratamento precoce de pacientes com Covid-19, com pelo menos 3 dias de hidroxicloroquina e azitromicina, levam a um resultado clínico significativamente melhor e a uma redução mais rápida da carga viral do que outros tratamentos.¹⁹

Diante desses dados iniciais que geram a hipótese de que a hidroxicloroquina e azitromicina podem alterar o curso da doença, com provável diminuição da morbidade (e talvez da mortalidade também) e na ausência de efeitos secundários importantes no uso em curto prazo, não existe justificativa para não se oferecer esse tratamento “*off label*”, haja vista que são duas drogas utilizadas há décadas em vários cenários clínicos, com efeitos colaterais conhecidos e de pequena incidência, mesmo no uso crônico, e com mortalidade muitíssimo inferior à da Covid-19 que é uma doença de alta letalidade e morbidade. Entretanto, a decisão de tomar ou não a medicação é do paciente e o médico deve esclarecer os riscos e os benefícios do paciente.

Na opinião dos autores o tratamento deveria ser disponibilizado amplamente nas UBS de todo o país na forma de “kits” prontos com as medicações e a entrega para os pacientes com sintomas clínicos compatíveis com Covid-19 deveria ser realizada sem burocracia. Em UBS com estrutura de teleatendimento a medicação deveria ser entregue no domicílio do paciente evitan-

do a circulação do mesmo, além do isolamento de todos os contactantes por pelo menos 10 dias a partir do primeiro sintoma. Também recomendamos que todos os contactantes domiciliares ou não, sejam testados, os positivos tratados e os com testes negativos recebam profilaxia com hidroxicloroquina (400 mg 12/12 horas, depois 400mg por semana por 8 semanas) ou ivermectina (1 comprimido por dia por três dias, seguindo por 6mg/30kg de peso por semana por 8 semanas. Além da assistência social e alimentar para as famílias vulneráveis.

Tromboprofilaxia

A coagulopatia associada à Covid-19 deve ser gerenciada como seria em qualquer paciente gravemente doente, seguindo a prática estabelecida de usar profilaxia tromboembólica nos pacientes graves internados e medidas de cuidados de suporte padrão naqueles com coagulopatia ou coagulopatia intravascular disseminada induzida por sepse.^{20,21} Portanto, a tromboprofilaxia deve ser discutida quanto aos riscos e benefícios, sobretudo quando houver dúvidas com o diagnóstico com dengue.

Os estudos de Thachil et al²² propõem que as doses de tromboprofilaxia com heparina de baixo peso molecular (HBPM) sejam consideradas para todos os pacientes que necessitam de internação hospitalar, desde que na ausência de contraindicações (como sangramento ativo ou contagem de plaquetas $< 25 \times 10^9/l$), com ajuste de dose para pacientes com elevação franca da D-dímero e naqueles com critérios de gravidade. Outros estudos²³ concluem que o tratamento inicial com HBPM reduz a mortalidade em 48% em 7 dias e 37% em 28 dias e alcança uma melhora significativa na proporção entre pressão arterial e oxigênio/fração inspirada de O_2 (PaO_2/FiO_2), mitigando a formação de microtrombos e coagulopatia pulmonar associada. Além disso, em estudos de pacientes críticos,²⁴ o uso de HBPM diminuiu a condição inflamatória. Por esse motivo, nos estudos Covid-19 os pacientes usam HBPM em doses profiláticas (enoxaparina 40-60 mg/dia) a partir da admissão por pelo menos 7 dias e por 15 dias nos pacientes com alto risco para trombose.²⁰⁻²⁴

Oseltamivir

O fosfato de Oseltamivir é um pró-fármaco que é convertido em carboxilato de oseltamivir por esterases hepáticas. Ele tem sua administração oral, uma meia vida que vai de 7 a 9 horas e sua excreção é feita principalmente pelos rins sem ser metabolizado. É utilizado principalmente para o tratamento da Influenza tipo A, tipo B e H1N1.²⁵

A sua dose usual em adultos com função renal adequada é de 75mg, duas vezes ao dia, por cinco dias. Seu modo de ação se faz pela inibição seletiva de neuraminidases, glicoproteínas de liberação de vírions, impedindo que um vírus transite de uma célula para outra e se dissemine subsequentemente pelo trato respiratório do hospedeiro infectado.^{25,26}

Seus efeitos colaterais mais comuns incluem: náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e cefaleia. Raramente são: hepatite e elevação das enzimas hepáticas, erupções cutâneas, reações alérgicas incluindo anafilaxia e síndrome de Stevens-Johnson. Sendo pouquíssimos: necrólise epidérmica tóxica, arritmia cardíaca, convulsões, confusão, agravamento de diabetes, e colite hemorrágica.^{24,26}

Devido a sua alta especificidade com o vírus da Influenza recomenda-se não utilizar Oseltamivir no tratamento da Covid-19 em pacientes sem suspeita de infecção por Influenza. Sugere-se utilizar tratamento empírico com esta droga em pacientes com síndrome respiratória aguda grave, ou em síndrome gripal com fatores de risco para complicações onde não se possa descartar o diagnóstico de Influenza (doenças crônicas, imunossupressão, idade \geq 65 anos e gestantes). Na possibilidade de testagem para a Influenza, o Oseltamivir pode ser interrompido caso o teste seja negativo, desde que o teste possua sensibilidade adequada para Influenza A sazonal, B e H1N1.^{25,26}

Remdesivir

Os agentes antirretrovirais foram considerados como terapia para uso em casos extremos e graves, dentre os quais se destaca o Remdesivir, fabricado pela Gilead Sciences e desenvolvido inicialmente para tratamento do Ebola. Este medicamento mostrou-se promissor no tratamento da Covid-19 por apresentar um

amplo espectro antiviral, incluindo SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2, *in vitro*, como demonstrado a partir dos resultados apresentados no estudo de Wang et al. O mesmo sugere em sua publicação a avaliação do uso deste medicamento nos pacientes com a doença.^{27,28}

Neste âmbito, o estudo publicado por Grein et al²⁹ no New England Journal Of Medicine (NEJM), permite uma melhor avaliação dos efeitos desta medicação *in vivo*. Para tal foram selecionados 53 pacientes hospitalizados por Covid-19, diagnóstico comprovado por exame de PCR, e que apresentavam necessidade de suporte ventilatório ou saturação de oxigênio em ar ambiente menor do que 94%. Quanto à posologia, foram utilizadas 200mg no primeiro dia, seguidos de 100 mg nos outros nove dias subsequentes, totalizando um tratamento de dez dias.

Nestas condições destacam-se os efeitos adversos do Remdesivir, que surgiram em 32 pacientes (60%), dentre os quais: diarreia, aumento das enzimas hepáticas, rash cutâneo, disfunção renal e hipotensão. Ademais, alguns pacientes apresentaram quadros de maior gravidade, como choque séptico, síndrome de disfunção em múltiplos órgãos e lesão renal aguda.²⁹

Ainda assim, como resultado percebeu-se a superioridade deste antirretroviral em relação aos demais como o Lopinavir/Ritonavir. Além disso, 36 dos 53 pacientes avaliados sob tais condições (68%) apresentaram melhora clínica. Contudo, Grein et al.²⁹ reitera que a eficácia desta medicação exige ensaios clínicos randomizados controlados por placebo.

Sob este aspecto, Wang et al.²⁸ conduziu um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em 10 hospitais em Hubei, China, publicado no The Lancet. Nele evidenciou-se que o Remdesivir, em relação ao placebo, não melhora significativamente a mortalidade ou tempo para eliminação do vírus em pacientes com Covid-19.

Todavia, neste mesmo período, foram apresentados os resultados do estudo randomizado e controlado, publicado no National Institutes of Health (NIH), realizado com 1063 pacientes com doença avançada e envolvimento pulmonar. Estes concluem que doentes do grupo que recebeu Remdesivir se recuperaram mais rapidamente em relação aos que usaram placebo. Além disso, su-

gere uma menor taxa de mortalidade naqueles em relação a estes, o que vai de encontro ao exposto pela publicação no The Lancet.³⁰

Baseados nos resultados publicados no NIH, a Food and Drug Administration (FDA) considerou que os potenciais benefícios do Remdesivir no tratamento dos pacientes graves de Covid-19 são superiores aos possíveis riscos, de modo que, desde o dia 4 de abril, doses deste medicamento passaram a ser distribuídas nos hospitais americanos, sendo usado apenas em adultos e crianças com diagnóstico confirmado da doença e com complicações graves. Já a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) posicionou-se no sentido de continuar acompanhando novos resultados.³¹

Vitamina D

A vitamina D pode ser útil para as características clínicas e epidemiológicas ou redução do risco para Covid-19. Os mecanismos incluem a redução das taxas de replicação viral, concentrações de citocinas pró-inflamatórias que produzem a inflamação, a qual prejudica o revestimento dos pulmões, levando à pneumonia, além de aumentar as concentrações de citocinas anti-inflamatórias. Evidências que apoiam o papel da vitamina D na redução do risco de Covid-19 incluem: o surto ocorreu no inverno, época em que as concentrações de 25-hidroxivitamina D são mais baixas; a deficiência de vitamina D contribui para a síndrome do desconforto respiratório agudo; e as taxas de letalidade aumentam com a idade e com a comorbidade crônica da doença, ambas associadas à menor concentração de 25 (OH) D.^{31,32}

Assim, para reduzir o risco de infecção, recomenda-se que os indivíduos em risco de Covid-19 tomem 10.000 UI/d de vitamina D3 por algumas semanas para aumentar rapidamente as concentrações de 25 (OH) D, seguidas por 5000 UI/d. O objetivo deve ser aumentar as concentrações de 25 (OH) D acima de 40-60 ng/mL (100-150 nmol / L). Para o tratamento de pessoas infectadas com Covid-19, doses mais elevadas de vitamina D3, podem ser úteis. Para maiores benefícios, recomenda-se a suplementação diária ou semanal de vitamina D, assim como a determinação anual da concentração sérica de 25 (OH) D para pessoas com riscos à saúde. Ensaios clínicos randomizados e grandes estudos populacionais

devem ser conduzidos para determinar as doses apropriadas, porém seu uso a longo prazo já tem eficácia comprovada para benefícios sem efeitos adversos à saúde e a prescrição deve continuar na prática clínica..^{31,33}

Zinco

O Zinco (Zn) tem a capacidade de aumentar a imunidade inata e adaptativa no curso de uma infecção viral. Além disso, o suplemento de Zn pode favorecer o tratamento da Covid-19 quando utilizado junto com outros medicamentos já recomendados. A eficácia do Zn, por exemplo, pode ser aumentada se utilizada junto com a cloroquina ou a hidroxicloroquina, ao atuar dentro da célula infectada interrompendo a replicação do SARS-CoV-2. A cloroquina ou a hidroxicloroquina podem induzir a absorção de zinco para o citosol da célula, onde é capaz de inibir RNA polimerase dependente de RNA e, finalmente, interromper a replicação do coronavírus na célula.³⁴

Atualmente, existem vários ensaios clínicos que estão em andamento em vários países do mundo para avaliar a eficácia da cloroquina ou da hidroxicloroquina e ensaios clínicos baseados em uma administração sinérgica de suplemento de Zn contra o novo vírus SARS-CoV-2.³⁵

Ivermectina

A ivermectina é um medicamento amplamente utilizado no tratamento e controle de várias doenças tropicais negligenciadas. O medicamento tem um excelente perfil de segurança, com mais de 2,5 bilhões de doses distribuídas nos últimos 30 anos. Recentemente descobriu-se que a ivermectina é um potente inibidor de replicação do coronavírus (SARS-CoV-2) por criar um ambiente ácido, o que pode resultar em redução de até 5.000 vezes no RNA do SARS-CoV-2 em comparação com outros controles, após uma infecção e 48 horas após administração de 5 µM de ivermectina. Sugere-se que doses únicas de até 120 mg podem ser seguras e bem toleradas. No entanto, devido a Covid 19, essa medicação foi amplamente divulgada e por esse motivo houve um aumento na demanda e automedicação, que resultou em alguns casos de neu-

rotoxicidade como efeito colateral e escassez de estoque comprometendo a disponibilidade para outras condições críticas. Mas, acredita-se que é um medicamento que age potencialmente contra a nova infecção por coronavírus. É encorajador que em uma análise recente dos eventos adversos neurotóxicos relacionados à ivermectina, foi encontrado apenas um caso em 1.668 relatos. Contudo, sua eficácia precisa ser estudada em detalhes, individualmente e em combinação *in vivo*, a fim de combater a infecção por Covid-19.³⁶⁻³⁹

A ivermectina é um inibidor do vírus causador da Covid-19 (SARS-CoV-2) *in vitro*. Um único tratamento é capaz de efetuar uma redução de aproximadamente 5.000 vezes no vírus após 48 horas em cultura de células. A ivermectina é aprovada pela FDA para infecções parasitárias e, portanto, tem um potencial de redirecionamento. A ivermectina está amplamente disponível, devido a sua inclusão na lista modelo de medicamentos essenciais da OMS.⁴⁰

Nitazoxanida

É um pró-fármaco antiparasitário e antiviral de amplo espectro. A nitazoxanida potencializa a produção de interferon alfa e interferon beta e anteriormente já demonstrou uma atividade *in vitro* contra o vírus MERS-CoV e outros coronavírus. Além disso, quando o nitazoxanida foi administrado na posologia de 600 mg duas vezes ao dia por 5 dias, provou reduzir a duração dos sintomas em pacientes com Influenza aguda não complicada e teve apenas efeitos adversos menores. Esse regime posológico pode ser combinado com azitromicina no tratamento da Covid-19, com o objetivo de testar seu potencial integrado em diminuir a morbimortalidade por SARS CoV-2.⁴¹

A nitazoxanida demonstra um bom perfil de segurança nas doses aprovadas. No entanto, são necessárias mais evidências sobre os efeitos hepáticos, renais e cardiovasculares, bem como sobre a teratogenicidade. Se a eficácia contra o SARS-CoV-2 for demonstrada em estudos clínicos, a nitazoxanida pode representar um tratamento seguro e financeiramente acessível.⁴²

Considerações finais

No dia 20 de julho de 2020 não existe tratamento e nem vacina específico para COVID 19. Nenhum estudo com metodologia apropriada demonstrou eficácia de uma droga ou combinação de drogas que cure a doença. As medidas terapêuticas adotadas na fase inicial da doença são baseadas em estudos retrospectivos e pequenos estudos randomizados. Os testes com a vacina já estão em curso, inclusive no Brasil, e vários estudos randomizados testando vários tipos de medicamentos estão em curso pelo mundo.

Referências

1. Menezes CR, Sanches C, Chequer FMD. Efetividade e toxicidade da cloroquina e da hidroxicloroquina associada (ou não) à azitromicina para tratamento da COVID-19. O que sabemos até o momento? *Journal of Health & Biological Sciences*, 2020;8(1):1-9.
2. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) [published online ahead of print, 2020 Mar 9]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa237.
3. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases?. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(11):722727.
4. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19 [published online ahead of print, 2020 May 7]. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2012410.
5. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized

With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e208857.

6. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschield LA, Kumar J, Tesoreiro J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA* 2020.

7. Mahévas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ*. 2020;369:m1844.

8. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 2020;369:m1849.

9. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020;S0140-6736(20)31180-6.

10. Colson P, Rolain JM, Raoult D. Cloroquina para o novo romance de coronavírus SARS-CoV-2 de 2019. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 55 (3): 105923.

11. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci. Trends*. 2020;14(1):72-73.

12. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv prepr*. 2020.

13. CFM. PROCESSO CONSULTA CFM nº 8/2020 - PARECER CFM nº 4/2020. Tratamento de pacientes portadores de COVID-19 com cloroquina e hidroxicloroquina. [acesso 23 de abril de 2020]. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/pareceres/BR/2020/4>.

14. Sociedade Brasileira de Reumatologia. [acesso 23 de abril de 2020]. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/noticias/covid-19-sbr-alerta-sobre-o-uso-de-cloroquina-e-hidroxicloroquina/>.

15. Exame. [acesso 18 de abril de 2020]. Disponível em: <https://exame.abril.com.br/negocios/hidroxicloroquina-precoce-reduziu-mortes-em-60-diz-prevent-senior/>.

16. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105949.

17. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:101663.

18. Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier P-E, Amrane S, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France [published online ahead of print, 2020 May 5]. *Travel Med Infect Dis*. 2020;101738.

19. Lagier J-C, Million M, Gautret P, Colson P, Cortaredona Sé, Giraud-Gatineau A, et al. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis, *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101791>.

20. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033-2040.

21. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldan I, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar J, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología [Recommendations on antithrombotic treatment during the COVID-19 pandemic. Position statement of the Working Group on Cardiovascular Thrombosis of the Spanish Society of Cardiology]. *Rev Esp Cardiol*. 2020;10.1016/j.recesp.2020.04.006.

22. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1023-1026.

23. Li J, Li Y, Yang B, Wang H, Li L. Low-molecular-weight heparin treatment for acute lung injury /acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med* 2018; 11:414-422.

24. Mousavi S, Moradi M, Khorshidahmad T, Motamedi M. Anti-inflammatory effects of heparin and its derivatives: a systematic review. *Adv Pharmacol Sci*. 2015;2015:507151.

25. Reis, F. Tamiflu e eficaz no tratamento da COVID-19?. *Pfarma*, 2020. [acesso 20 de maio de 2020]. Disponível em: <<https://pfarma.com.br/>>.

26. Diretrizes para o Tratamento Farmacológico da COVID-19.

Harrison Medicina Interna, v.2. 20^a Edição. Porto Alegre: McGraw, 2020.

27. 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):269271.
28. Wang Y, Zhang D, Du G, Du G, Du R, Zhao J, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395(10236):15691578. doi:10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
29. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *New England Journal Of Medicine*, [s.l.], v. 1, n. 1, p. 1-10, 10 abr. 2020. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2007016>.
30. Neves, U. Covid- 19: FDA aprova medicamento remdesivir em período experimental. [acesso 21 de maio de 2020]. Disponível em: <https://www.google.com/search?q=remdesivir+estudo+-NIAID&oq=remdesivir+estudo+&aqs=chrome.0.69i59j0l3j69i57j69i60l3.7069j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8>.
31. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients.* 2020; 12(4): 988.
32. Tan SHS, Hong CC, Saha S, Murphy D, Hu JH. Medications in COVID-19 patients: summarizing the current literature from an orthopaedic perspective. *Int Orthop.* 2020: 1-5.
33. Hastie CE, Mackay DF, Ho F, Celis-Morales CA, Katikireddi SV, Niedzwiedz CG. Concentrações de vitamina D e infecção por COVID-19 no biobanco do Reino Unido. *Diabetes Metab Syndr,* 2020; 14 (4): 561-565.

34. Rahman MT, Idid SZ. Can Zn Be a Critical Element in COVID-19 Treatment? [published online ahead of print, 2020 May 26]. *Biol Trace Elem Res.* 2020;10.1007/s12011-020-02194-9.
35. Shittu MO, Afolami OI. Improving the efficacy of Chloroquine and Hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 may require Zinc additives - A better synergy for future COVID-19 clinical trials. *Infez Med.* 2020;28(2):192197.
36. Choudhary R, Sharma AK, Choudhary R. Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. *New Microbes New Infect.* 2020;35:100684.
37. Patrì A, Fabbrocini G. Hydroxychloroquine and ivermectin: A synergistic combination for COVID-19 chemoprophylaxis and treatment?. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(6):e221.
38. Bray M, Rayner C, Noël F, Jans D, Wagstaff K. Ivermectin and COVID-19: A Report in Antiviral Research, Widespread Interest, an FDA Warning, Two Letters to the Editor and the Authors' Responses. *Antiviral Res.* 2020;178:104805.
39. Chaccour C, Hammann F, Ramón-García S, Rabinovich NR. Ivermectin and COVID-19: Keeping Rigor in Times of Urgency. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;102(6):1156-1157.
40. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020;178:104787.
41. Kelleni MT. Nitazoxanide/azithromycin combination for COVID-19: A suggested new protocol for early management. *Pharmacol Res.* 2020;157:104874.

42. Pepperrell T, Pilkington V, Owen A, Wang J, Hill AM. Review of safety and minimum pricing of nitazoxanide for potential treatment of COVID-19. *J Virus Erad.* 2020;6(2):52-60.

Capítulo 6. Corticoterapia

Danilo Rafael da Silva Fontinele
Augusto Cesar Maia Rio Lima Silveira
Paula Shelda Fonseca Fernandes
Sabas Carlos Vieira

A dexametasona, a prednisona e a metilprednisolona são imunossupressores da classe dos corticoides aprovados em uso clínico para ativar ou suprimir citocinas, quimiocinas, enzimas inflamatórias e moléculas de adesão. Embora os glicocorticoides estejam indicados para esses casos, existe pelo menos uma preocupação teórica de que esses fármacos possam complicar a evolução da infecção viral ao suprimir o sistema imune. Para facilitar a redução gradual do fármaco e/ou a substituição por esquemas de tratamento em dias alternados, os glicocorticoides de ação intermediária, como a prednisona e a metilprednisolona, são geralmente preferidos aos esteroides de ação mais longa como a dexametasona. Além de seus efeitos sobre o número de linfócitos, os corticosteroides alteram as respostas imunes dos linfócitos. Esses efeitos constituem importante faceta das ações antiinflamatórias e imunossupressoras dos glicocorticoides.¹

Os glicocorticoides podem impedir ou suprimir a inflamação em resposta a múltiplos eventos desencadeantes, incluindo estímulos mecânicos, químicos, infecciosos e imunes. Embora os glicocorticoides, usados como agentes antiinflamatórios não atuem na causa subjacente da doença, a supressão da inflamação possui utilidade clínica e fez com que esses fármacos fossem incluídos entre os agentes mais frequentemente prescritos. De modo semelhante, os glicocorticoides são importantes no tratamento de doenças que resultam de reações imunes indesejáveis. Essas doenças incluem desde condições que resultam predominantemente de imunidade humoral, como a urticária, até condições mediadas por mecanismos imunes celulares, como a rejeição de transplantes. As ações imunossupressoras e antiinflamatórias dos glicocorticoides estão intrinsicamente ligadas, talvez pelo fato de ambas envolverem a inibição das funções dos leucócitos. A progressão da Covid-19 associada à resposta pró-inflamatória do hospedeiro tem levado a

questionamentos sobre o papel da corticoterapia precoce em pacientes com Covid-19 moderada a grave.¹

A Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou uma recomendação para não se utilizar corticoide sistêmico no tratamento da pneumonia e Síndrome da Angústia Respiratória Aguda Grave (SARA) em pacientes com Covid-19.² Essa conduta foi baseada em estudos que não encontraram benefícios com o uso de corticoides.²⁻⁵

Um desses estudos avaliou 99 pacientes com Covid-19, dentre os quais em 19 casos com SARA foi administrada metilprednisolona (1-2mg/kg/dia) ou dexametasona por 3 a 15 dias e não encontrou benefício no uso desses medicamentos. No entanto, o estudo não reporta o perfil dos pacientes nem em que momento da evolução da doença receberam essa terapêutica.⁴

Wang et al.⁴ também utilizaram corticoides em 44.9% (62/138) dos pacientes com Covid-19 e não encontraram nenhum benefício. A mortalidade foi de 4.3%, sendo que 26% dos pacientes necessitaram de UTI. Porém, quando os dados foram publicados, 85 pacientes ainda estavam internados e os critérios e estádios da doença em que os corticoides haviam sido utilizados não foram reportados.

Por outro lado, um estudo retrospectivo chinês publicado⁶ sem revisão por pares também avaliou o impacto do uso de corticoide precoce por curto período em pacientes com Covid-19. Esse estudo incluiu 46 pacientes com Covid-19 confirmados por *RT-PCR*. Em 26 pacientes foi administrado metilprednisolona 1-2mg/kg/dia por via endovenosa, por 5 a 7 dias, e 20 pacientes não receberam a metilprednisolona. Todos os pacientes receberam suporte de oxigênio, terapia antiviral (Inferferon, Lopinavir/Ritonavir), prevenção de infecção bacteriana, suporte nutricional e terapia imunomoduladora (Timosina). Os grupos eram semelhantes em relação à idade, sexo, comorbidades, parâmetros clínicos e laboratoriais no momento da admissão. Os critérios de gravidade utilizados foram: frequência respiratória ≥ 30 ; saturação $\leq 93\%$; pressão parcial de oxigênio arterial/concentração de oxigênio $\leq 300\text{mmHg}$; outras condições como idade maior que 60 anos, complicações de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), *diabetes mellitus*, doença coronariana, câncer, doença cardíaca pulmonar, doença pulmonar e pacientes imunossuprimidos, também foram

afetadas. A média de idade dos pacientes foi de 54 anos (46-68) e 32% dos pacientes tinham comorbidades.

Ainda nesse mesmo estudo,⁶ três pacientes (5.4%) morreram durante a internação: um paciente de 89 anos de idade com câncer de próstata terminal metastático; uma mulher de 51 anos com pé diabético e gangrena que evoluiu para o óbito dois dias após a cirurgia de amputação; um homem de 49 anos que foi a óbito por insuficiência respiratória. Todos os outros 43 pacientes receberam alta hospitalar. Entre os 46 pacientes, 27 apresentavam febre e destes, 15 receberam metilprednisolona; os pacientes do grupo que recebeu a metilprednisolona tiveram menos dias de febre (2.08 versus 5.29 dias, $p: 0.010$). O tempo (dias) de uso de suplementação de oxigênio também foi menor nos pacientes que receberam metilprednisolona (8.2 versus 13.5 dias $p<0.001$) e o grau de absorção do padrão vidro fosco na Tomografia de Tórax (TC) foi mais rápido nos pacientes que receberam a metilprednisolona. O estudo apresenta algumas limitações: retrospectivo, número pequeno de pacientes e ausência de seguimento.

Os mesmos autores do estudo anterior publicaram ainda uma carta ao editor⁷ reportando os principais achados com o uso de metilprednisolona na fase inflamatória. Na carta, baseados na fisiopatologia da doença, consideram que os estudos publicados até o momento utilizaram o corticoide em fase avançada da Covid-19 o que pode ter comprometido os resultados esperados. Ventilação mecânica foi necessária em 11.5% (3/26) e 35% (7/20; $p: 0.05$) dos pacientes que receberam ou não metilprednisolona, respectivamente. Apenas um paciente apresentou infecção e outras complicações graves não foram observadas nesta coorte de pacientes que receberam corticoide por curto período na fase inflamatória. Em todos os pacientes foram administradas imunoglobulina humana 10-20g/dia por 7-10 dias e timosina. A timosina pode ter uma função no sistema imunológico por acelerar a maturação dos linfócitos T.

Vários esquemas terapêuticos têm sido empregados tanto na doença grave quanto na doença em fase precoce. A gravidade tem sido relacionada à liberação sistêmica de grandes quantidades de citocinas (interleucina 6; interleucina 8; fator de necrose tumoral alfa, dentre outros), que foi denominada “tormenta citoquímica”, levando à diminuição do volume do baço, linfonodos e redução

do número de linfócitos nos órgãos linfoides, sendo estes achados compatíveis com uma destruição do sistema imune.⁸

Nenhum tratamento específico resultante de estudos randomizados na fase inflamatória da Covid19 tem sido reportado.

Estudos¹⁰⁻¹⁵ utilizando hidroxicloroquina, Interferon, e Tocizilumabe, têm sido reportados em pacientes na fase inflamatória. No entanto, em países com poucos recursos, os antirretrovirais, Interferon e Tocizilumabe não estão facilmente disponíveis. O uso da hidroxicloroquina e da cloroquina tem falhado em demonstrar benefício no Estádio III da Covid-19. Por outro lado, os corticoides são mais acessíveis em regiões carentes, o que poderia ser uma alternativa para diminuir o risco da evolução do paciente para a necessidade de intubação orotraqueal, podendo ainda evitar superlotação nas unidades de terapia intensiva.

Uma metanálise e revisão sistemática¹⁵ que avaliou as opções terapêuticas baseadas nas publicações relacionadas a SARS e MERS, reportou que pacientes com SARA (4.282 pacientes) apresentaram diminuição da mortalidade com uso de corticoide e Ribavarina (RR 0.43, 95% CI 0.27-0.68). A metanálise também apresentou tendência de diminuição da mortalidade, porém não significativa, com a associação de Lopinavir/Ritonavir e Ribavirina com corticoide. No entanto, a associação de corticoide e Interferon apresentou uma tendência de aumento de mortalidade, porém também não estatisticamente significativa.

Outro estudo¹⁶ avaliou o papel do corticoide em pacientes com Covid-19 na forma moderada e grave utilizando a metilprednisolona 0.5-1mg/kg em duas doses diárias por 3 dias iniciada precocemente. Os autores avaliaram a necessidade de UTI, ventilação mecânica e a mortalidade. Todos os pacientes tinham pelo menos 14 dias de seguimento. Foram avaliados 81 pacientes que utilizaram corticoide sem um protocolo definido, com uma mediana de início da terapia de 5 dias, e 132 que receberam a metilprednisolona precocemente com uma mediana de 2 dias. No grupo que recebeu corticoide precoce e por curto período a internação foi mais breve, 8 versus 5 dias, a mortalidade também foi menor 13.3% versus 26.3%, a necessidade de ventilação mecânica também foi menor 21.7% versus 36.6% e também tiveram menos admissão na UTI 44.3% versus 27.3% (Tabela 1).

Tabela 1. Resultados nos grupos com corticoide iniciado tardiamente *versus* uso precoce de corticoide

Resultados	Atendimento padrão (n= 81) n (%)	Corticoide precoce (n=132) n (%)	Odds Ratio-OR (Intervalo de confiança)	p-valor
Resultados Primários	44 (54.3)	46 (34.9)	0.45 (0.26 – 0.79)	0.005
Morte	21 (26.3)	18 (13.6)	0.45 (0.22 – 0.91)	0.024
Ventilação mecânica	26 (36.6)	26 (21.7)	0.47 (0.25- 0.92)	0.025
UTI	031 (44.3)	32 (27.3)	0.47 (0.25 – 0.88)	0.017
Resultados Secundário				
Ventilação mecânica	36 (44.4)	38 (28.8)	0.51 (0.28 – 0.90)	0.020
SDRA	31 (38.3)	33 (26.6)		0.040
Leve	3 (3.7)	1 (0.76)		0.125
Moderada	8 (9.9)	9 (6.8)		0.307
Grave	20 (24.7)	23 (17.4)		0.201
Duração média da ventilação mecânica	8 (4-13)	7 (4-9)		0.558
Tempo médio para extubação	8 (4-13)	7 (4-9)		0.558
Choque	19 (23.5)	17 (12.6)		0.069
Lesão renal aguda	42 (51.9)	59 (44.7)		0.310
Tempo médio de internação	8 (5-14)	5 (3-7)		<0.001
Alta hospitalar	51 (62.2)	88 (66.7)		0.584
Permanência hospitalar	9 (11.1)	26 (19.7)		0.102
Permanência da intubação	7 (8.6)	13 (9.8)		0.771

Fonte: Fadel et al.¹⁶

Um estudo randomizado, controlado, com pacientes hospitalizados com Covid-19, divulgou recentemente seus resultados preliminares. O trabalho comparou a mortalidade em 28 dias com a utilização de 6 mg de dexametasona, uma vez ao dia por até dez dias *versus* os cuidados usuais isoladamente. Os 2104 pacientes foram alocados aleatoriamente para receber dexametasona e comparados com 4321 pacientes alocados simultaneamente aos cuidados usuais. No desfecho primário, 454 (21,6%) pacientes que receberam dexametasona e 1065 (24. 6%) dos pacientes que receberam cuidados usuais morreram em 28 dias (taxa de taxa ajustada por idade [RR] 0,83; intervalo de confiança de 95% [IC] 0,74 a 0,92; P <0,001). A dexametasona reduziu as mortes em um terço nos pacientes que receberam ventilação mecânica invasiva (29,0% vs.

40,7%, RR 0,65 [IC95% 0,51 a 0,82]; p <0,001), em um quinto em pacientes recebendo oxigênio sem ventilação mecânica invasiva (21,5% vs. 25,0%, RR 0,80 [IC95% 0,70 a 0,92]; p = 0,002), mas não reduziu a mortalidade em pacientes que não receberam suporte respiratório na randomização (17,0% vs. 13,2%, RR 1,22 [IC 95% 0,93-1,61]; p = 0,14). Dessa maneira, em pacientes hospitalizados com Covid-19, a dexametasona reduziu em 28 dias mortalidade entre aqueles que recebem ventilação mecânica invasiva ou oxigênio na randomização.¹⁷

No Piauí e em alguns outros estados do Brasil, a corticoterapia em alta dose tem sido recomendada para a fase 2A da Covid-19, nas seguintes doses: Metilprednisolona: 80mg EV durante 3 dias; Metilprednisolona 80mg EV na unidade de saúde ambulatorial ou hospitalar e, após a estabilização do paciente sem hipóxia, continuar com Prednisolona oral 60 a 100 mg durante 2 dias a mais. Na impossibilidade do esquema hospitalar EV, usar Prednisolona oral 60 a 100 mg/dia ao dia (dividido em três doses) durante 3 dias ou mais conforme avaliação clínica do paciente.¹⁸

Uma possível preocupação com a abordagem proposta é que os medicamentos imunossupressores possam ter inevitavelmente algum efeito colateral limitado na resposta imune inata, além do efeito pretendido na resposta imune adaptativa. Todavia, acredita-se que o benefício de reduzir a duração da doença supera, por exemplo, o custo de um eventual aumento da carga viral por um curto período.¹⁹

Considerações finais

Os dados de estudos observacionais indicam que a utilização de corticoide, iniciado precocemente na fase inflamatória da doença e por um período curto de 3 a 5 dias melhora os desfechos clínicos e a mortalidade, e devem ser incorporados imediatamente aos protocolos de tratamento da Covid-19. Um estudo randomizado mostrou benefício com utilização de dexametasona para redução da mortalidade em pacientes que faziam uso da ventilação mecânica invasiva ou oxigênio.

Referências

1. Goodman, L. S., & Gilman, A. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12^a ed. 2012
2. World Health Organization, Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection when Novel Coronavirus (nCoV) Infection is Suspected. [acesso 28 de janeiro de 2020]. Disponível em: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratoryinfection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
3. 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* 2020;395(10223):507-513.
4. 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 ;323(11):1061-1069.
5. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury, *Lancet* 395 (2020) 473–475.
6. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single center experience from Wuhan, China. *MedRxiv*. 12/03/2020 doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.06.20032342>.
7. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, et al. A Retrospective Cohort Study of Methylprednisolone Therapy in

Severe Patients With COVID-19 Pneumonia. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):57. doi:10.1038/s41392-020-0158-2.

8. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol.* 2020; 214:1083-93.

9. 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 Research.* 2020;30(3):269-271.

10. 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. *NEJM* 2020. Doi: 10.1056/NEJMoa2001282.

11. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* 2020;43(3):185-188.

12. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

13. TGao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci. Trends.*2020. Doi: 10.5582/bst.2020.01047.

14. Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of Hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>.

15. Zhong H, Wang Y, Zhang Z, Liu Y, Le K, Cui M, et al. Efficacy and Safety of Current Therapeutic Options for COVID-19 - Lessons to Be Learnt From SARS and MERS Epidemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacol Res.*2020;104872. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104872

16. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, et al. Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020; ciaa601. doi:10.1093/cid/ciaa601

17. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>

18. Protocolo de tratamento pré-hospitalar Covid-19. Versão 1.0, 24 de maio de 2020. Recife.

19. Silva RNM. Metilprednisolona na fase inflamatória em pacientes com COVID-19. Para complementar Protocolo para Tratamento COVID-19 no Pronto Atendimento e Protocolo de Atendimento para COVID-19 (CRM-MA).

16 de maio de 2020 (3ª versão).

Capítulo 7. Prevenção da Covid-19

Abigail Gomes de França
Catarina Carvalho Fontenelle de Araújo
Danilo Rafael da Silva Fontinele
Ednaldo Gonçalves Miranda
Sabas Carlos Vieira

Introdução

Os mecanismos de prevenção durante a pandemia por Covid-19 ganham destaque especial entre as medidas fundamentais para a contenção da propagação dessa doença. Em um cenário onde há um rápido avanço do número de infectados, bem característico do vírus SARS-CoV-2, e o tratamento ainda não está bem definido, a população e os gestores de saúde se veem reféns de antigas medidas de contenção da epidemia, mas que ainda são consideradas bastante eficazes. As medidas de contenção abordadas nos estudos são quarentena, isolamento, distanciamento social e *lockdown* (bloqueio total).

Cada uma com suas particularidades, que serão abordadas neste capítulo, e que foram comprovadamente eficazes na contenção do número de infectados. Portanto, a importância de tais medidas já é consenso entre os pesquisadores, pois evitaram o colapso do sistema de saúde nos locais em que foram adotadas: China, Itália, Espanha, Portugal, Suíça, Coreia do Sul dentre outros.

Acrescentam-se aos planos de prevenção várias pesquisas que estão sendo desenvolvidas no contexto da pandemia. Há grandes expectativas por parte da população, gestores e pesquisadores para o desenvolvimento da vacina contra o vírus SARS-Cov-2. A imunização em massa da população traria mais segurança para o abandono das medidas de contenção que, apesar de eficazes, são feitas às custas de impactos sociais como aumento de problemas psiquiátricos, desemprego e mortes decorrentes da crise mundial resultante do freio abrupto na cadeia econômica.

Outra preocupação relevante no momento é a proteção dos profissionais de saúde que ocupam a linha de frente no combate à doença. O contato direto dessas pessoas com os infectados

exige que esses profissionais tenham acesso a equipamentos de proteção individual (EPIs) específicos e sigam protocolos de paramentação e desparamentação. O profissional, que tem acesso a esses equipamentos e segue fielmente aos protocolos, está menos suscetível à contaminação.¹ Além da paramentação, a profilaxia medicamentosa está em estudo para essa classe de trabalhadores e suas vantagens serão explanadas neste capítulo. No entanto mesmo com o uso adequado de EPI, o número de profissionais contaminados é grande e muitos já perderam a vida, pois estão sujeitos a longos períodos de exposição a alta carga viral.

Medidas sociais de contenção

A) Quarentena

A quarentena prevê a separação de pessoas, de forma voluntária ou mandatória, que sabidamente sofreram exposição ao vírus da COVID-19. Tais pessoas não estão doentes, pois ou estão assintomáticas ou não foram infectadas. É uma prática muito antiga com os primeiros registros do século XIV na Itália, quando os navios atracavam nos portos e toda a tripulação era submetida a um isolamento de 40 dias. Desta época, advém o nome “quarentena”, quando 40 dias seriam suficientes para os sintomas se manifestarem em pessoas que pudessem ter sido infectadas em suas viagens.²

Trazendo a quarentena para os dias atuais, foi uma medida muito eficaz para o controle da epidemia de SARS em 2003 e para a de Influenza em 2009.² No contexto do coronavírus, a quarentena pode ser aplicada em nível individual, como por exemplo: viajantes internacionais ou contatos domiciliares de caso suspeito ou confirmado de coronavírus; ou em nível coletivo, como por exemplo: passageiros de um navio ou avião, moradores de uma cidade, bairro ou comunidade.³

A quarentena se mostrou bastante eficaz quando associada a políticas de testes em massa, mais rastreamento de contato e isolamento daqueles com resultados positivos. Essa tem sido a postura dos países que conseguiram manter o vírus SARS-CoV-2 sob controle, associando também o autoisolamento preventivo de contatos, o qual impede uma grande fração de possíveis cadeias

de transmissão. Caso contrário, a população vulnerável continuará a enfrentar uma exposição muito alta ao vírus. Alguns países como a Suíça e a República da Coreia do Sul têm adotado essa postura, esta última com uma redução significativa do número de casos: de mais de 1000 em 26 de fevereiro⁴ para 84 em 17 de março.

A quarentena é um procedimento determinado mediante ato administrativo formal estabelecido pelas secretarias de saúde dos estados, municípios, do Distrito Federal, Ministro de Estado da Saúde, ou superiores em cada nível de gestão, publicado em diário oficial e amplamente divulgado pelos meios de comunicação.³

A medida de quarentena tem como objetivo garantir a manutenção dos serviços de saúde e é estabelecida em local certo e determinado. Ela é adotada pelo prazo de até 40 dias,⁵ podendo se estender pelo tempo necessário para reduzir a transmissão comunitária e garantir a manutenção dos serviços de saúde no território.

Para avaliar a efetividade da quarentena, alguns estudos utilizaram o modelo SEIR, Suscetível-Exposto-Infecioso-Recuperado, que representa a rapidez com que as pessoas vão do estado de suscetível ao de exposto, de exposto ao de infectado e de infectado ao de recuperado.⁶ A partir disso, os estudos mostraram que as estratégias de quarentena na China, restrições de tráfego e proibição de viagens, diminuíram significativamente a transmissão da infecção na comunidade e tiveram muito sucesso no controle dos estágios iniciais de propagação epidêmica.⁷

B) Isolamento

O isolamento consiste na segregação de pessoas infectadas, durante o período de transmissibilidade da doença, em local com condições de evitar a transmissão direta ou indireta do agente infeccioso a indivíduos suscetíveis, ou que possam transmitir a outros.⁸ A medida objetiva a separação de pessoas sintomáticas ou assintomáticas, em investigação clínica e laboratorial, de maneira a evitar a propagação da infecção e transmissão local.

Quando instituir o isolamento?

Assim que o paciente for identificado como suspeito e/ou

confirmado para infecção pelo SARS-CoV-2 (agente etiológico da COVID-19), deve-se imediatamente colocar nele uma máscara cirúrgica. O atendimento deverá ser realizado em uma sala privativa separado dos outros pacientes, mantendo a sala fechada e ventilada. Após o atendimento, se o paciente estiver estável clinicamente e sem sinais de alarme deverá ser orientado ao isolamento domiciliar.⁹

Isolamento domiciliar

O isolamento domiciliar deve ser adotado nos casos em que o paciente não apresenta sinais e sintomas de alarme, que evidenciem um estágio mais avançado de infecção, bem como quando não está entre as populações de risco. Esse tipo de isolamento requer cuidados específicos como a separação entre o paciente e os outros indivíduos da casa, se possível em um quarto próprio com banheiro de uso exclusivo; além da separação de objetos pessoais e roupas. No entanto, pela baixa condição social de uma parcela significativa da população brasileira, infelizmente é inviável cumprir estas recomendações, pois vários membros de uma mesma família vivem em favelas, casebres e casas com um único cômodo, além do problema social grave dos moradores de rua.

Isolamento em quarto privativo

Quando existir a necessidade de evolução para internação hospitalar, o paciente deverá ser alocado em quarto privativo com pressão negativa, conforme a possibilidade. Na ausência de pressão negativa, o isolamento deve ser realizado, preferencialmente em um quarto privativo com porta fechada e bem ventilado. É rara a existência de leitos com pressão negativa no Brasil, a maioria dos hospitais não dispõe de leitos com esta condição técnica.

Isolamento por coorte

Considerando a possibilidade de aumento do número de infectados, caso o sistema de saúde não disponha de quartos privativos para todos os casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo coronavírus, deve ser estabelecido o isolamento por coorte, ou seja, separar em uma mesma enfermaria ou área os pacientes com Covid-19.

É fundamental que seja mantida uma distância mínima de um metro entre os leitos dos pacientes. Deve haver uma preocupação de se restringir ao máximo o número de acessos a esta área, inclusive visitantes, com o objetivo de se conseguir um maior controle da movimentação de pessoas, evitando-se o tráfego indesejado e o cruzamento desnecessário de pessoas e serviços diferenciados.

Os profissionais de saúde que atuam na assistência direta aos casos suspeitos ou confirmados de Covid-19 devem ser organizados para trabalharem somente na área de isolamento, não devendo circular pelas outras áreas de assistência.

Orientações sobre isolamento

Os serviços de saúde devem manter um registro de todas as pessoas que prestaram assistência direta ou entraram nos quartos ou na área de assistência dos pacientes Covid-19. O quarto, enfermaria ou área de isolamento deve ter a entrada sinalizada com alerta referindo ISOLAMENTO a fim de evitar a passagem de pacientes e visitantes de outras áreas ou de profissionais que estejam trabalhando em outros locais do serviço de saúde. O acesso deve ser restrito aos profissionais envolvidos na assistência direta ao paciente. O quarto também deve estar sinalizado quanto às medidas de precaução a serem adotadas: padrão, gotículas e contato ou aerossóis (em condições específicas).

Duração das precauções e isolamento

Até que haja informações disponíveis sobre a disseminação viral após melhora clínica, a descontinuação das precauções e isolamento deve ser determinada caso a caso. Os fatores que devem ser considerados incluem: presença de sintomas relacionados à COVID 19, data em que os sintomas foram resolvidos, outras condições que exijam precauções específicas (por exemplo, tuberculose),⁹ outras informações laboratoriais que reflitam o estado clínico e alternativas ao isolamento hospitalar como a possibilidade de recuperação segura em casa.

C) Afastamento social

Medida que consiste na diminuição da interação entre as

pessoas de uma comunidade para retardar a transmissão do vírus e, assim, evitar um colapso do sistema de saúde local. É uma estratégia eficaz nos cenários onde há indivíduos já infectados, especialmente muitos assintomáticos ou oligossintomáticos, que não têm confirmação de infecção e não estão em isolamento.² Esta medida aplica-se especialmente em locais onde existe transmissão comunitária*, como é o caso do Brasil, onde o isolamento apenas das pessoas expostas é insuficiente para desacelerar a transmissão.³

Há dois tipos de distanciamento social: distanciamento social ampliado e distanciamento social seletivo. O procedimento adotado para concretizar essa medida pode mudar de acordo com a modalidade adotada.

O distanciamento social ampliado inclui fechamento de escolas, cancelamento de eventos públicos, estímulo ao teletrabalho com manutenção apenas dos serviços essenciais segundo as autoridades locais, além de outras ações que evitem a formação de aglomerações.^{2,3} O distanciamento social seletivo, por sua vez, não apresenta restrições para a população geral com menos de 60 anos que está assintomática. Portanto, apenas aqueles indivíduos incluídos nos grupos de risco devem seguir as recomendações de permanência domiciliar.^{2,3}

A adoção dessa medida pode ser bastante angustiante para a população, haja vista que é um momento de distanciamento dos entes queridos, perda da liberdade, ócio improdutivo, incertezas sobre o cenário de saúde da sua comunidade e a crise econômica se faz presente muitas vezes.¹⁰ Essa conjuntura é ideal para criação de um mal estar na população que se revela por meio do aumento de casos de suicídio e revolta da população contra os agentes públicos.¹⁰

Entretanto, a COVID 19 é uma doença respiratória transmitida por gotículas expelidas por indivíduos infectados e há necessidade de contato entre as pessoas para que ocorra a transmissão.¹ Nesse cenário, o raciocínio epidemiológico é direto, uma vez que as estimativas atuais do número de reprodução básico (R_0 da COVID19) estão em torno de 2 a 3 e para dobrar a curva da epidemia para baixo ($R_0 < 1$) deve-se evitar de 50 a 70% das transmissões possíveis.⁶ Portanto, o isolamento dos casos positivos mais autoisolamento preventivo de contatos (distanciamento social) são pe-

ças fundamentais para conter essa curva epidemiológica.

*TRANSMISSÃO LOCAL X TRANSMISSÃO COMUNITÁRIA:¹

Transmissão local: Ocorrência de caso autóctone com vínculo epidemiológico a um caso confirmado identificado.

Transmissão comunitária: Ocorrência de casos autóctones sem vínculo epidemiológico a um caso confirmado, em área definida; ou se for identificado um resultado laboratorial positivo sem relação com outros casos na iniciativa privada ou na rotina de vigilância de doenças respiratórias; ou se a transmissão se mantiver por 5 (cinco) ou mais cadeias de transmissão.

D) *Lockdown*

Lockdown é caracterizado pelo bloqueio total de uma região, é um protocolo de emergência imposto pelo Estado ou pela Justiça que se destina a prevenir a mobilidade de pessoas. É a medida mais rígida adotada durante situações extremas como uma pandemia. As regras variam de acordo com o local adotado, mas geralmente são paralisadas as atividades, os serviços não essenciais são fechados e o livre trânsito de pessoas é bloqueado. Nesse cenário, os cidadãos só podem sair à rua por motivos de emergência. Em alguns casos, rodoviárias, estações de trem e aeroportos são fechados e só é permitido ultrapassar a fronteira por motivo de emergência ou trabalho.^{2,3}

A estratégia de *lockdown* se mostrou eficaz para uma redução significativa no R_0^* da doença em Wuhan na China (*Wuhan lockdown decreased the R_0 from 2.65 to 1.98*).⁷ Os casos passaram a crescer de forma constante com a adoção dessas medidas, e admite-se que sem essas políticas de contenção e outras medidas adotadas, o número de infectados cresceria de forma exponencial.⁷

Trata-se de uma medida que requer grandes esforços públicos e sociais, mas que, apesar das angústias que permeiam esse tema, considera-se que o *lockdown* foi decisivo no controle da epidemia na China. Estudos mostram que, se a medida tivesse sido postergada por 7 dias em Wuhan, a epidemia teria ficado fora do controle na cidade.⁷

Entretanto, alguns estudos¹¹ demonstram que práticas de

contenção social como distanciamento social e *lockdown* são bastante perigosas para saúde mental principalmente dos idosos, pois estes experimentam grandes períodos de isolamento (sobretudo aqueles com mais de 75 anos) e há um aumento da percepção do risco de contrair a doença e de falecer. Além disso, tais políticas estão fortemente associadas à depressão, à ansiedade, ao declínio cognitivo, e à redução da resiliência, autoestima e senso de valor próprio.¹¹

A prática de *lockdown* na Índia, por exemplo, deixou evidentes algumas das desvantagens dessa medida.¹² A dificuldade de manutenção do cuidado aos pacientes em hemodiálise ou com doenças crônicas foi uma delas, pois havia dificuldade no deslocamento dos pacientes devido à redução no transporte público. A suspensão dos atendimentos e procedimentos eletivos foi outro empecilho para a manutenção da saúde da população.¹²

* R0: número reprodutivo básico indicando transmissão da doença. R0 reflete o número médio de infecções secundárias produzidas por um caso típico de infecção em uma população em que todos são suscetíveis.

Vacinas

O impacto humanitário e econômico causado pela pandemia de Covid-19 está impulsionando cientistas e empresas de tecnologia de todo o mundo a trabalharem na criação de uma vacina eficaz. Na busca por terapias houve progresso significativo da caracterização do vírus Sars-CoV-2, identificação de antígenos e epítomos candidatos, estabelecimento de modelos animais, caracterização das respostas imunes e design de vacinas.

Em abril de 2020 o cenário global de pesquisa e desenvolvimento de vacinas Covid-19 incluía 115 candidatas, das quais 78 foram confirmadas como projetos ativos e 37 não foram confirmadas. Dos 78 projetos ativos, 73 estão atualmente em fase exploratória ou pré-clínica.¹³ A maioria das atividades de desenvolvimento de vacinas Covid-19 ocorre na América do Norte, seguida da China, Austrália e ainda uma pequena porcentagem na Europa.¹³

A Moderna e a chinesa CanSino Biologics foram as primeiras a lançarem pequenos ensaios clínicos de vacinas contra a Covid-19. A candidata mRNA-1273 da Moderna contém mRNA que

direciona as células do paciente a produzir a proteína *Spike*.¹⁴ Essa proteína *Spike*, presente na membrana viral, desempenha um papel vital no sucesso da infecção, além de ser o principal componente antigênico responsável pela indução da resposta imune do hospedeiro.

A candidata Ad5-nCoV, da CanSino Biologicals, usa uma versão não replicante do adenovírus-5 (Ad5), que também causa o resfriado comum, como um “vetor” para transportar o gene da proteína *Spike* do coronavírus. Além dessas candidatas, outras como a INO-4800 da Inovio e LV-SMENP-DC e aAPC da Shenzhen Geno-Immune Medical Institute, encontram-se em estudos de fase clínica.¹³

A criação de uma vacina contra o SARS-CoV-2 abrange diversas possibilidades como: vírus inativado, proteína recombinante, vacina com base em vetor viral, mRNA e vacina com DNA. As candidatas baseadas em DNA ou mRNA oferecem grande flexibilidade em termos de manipulação de antígenos e potencial de velocidade. Já as vacinas baseadas em vetores virais oferecem um alto nível de expressão de proteínas e estabilidade a longo prazo e induzem fortes respostas imunes.

Outra terapia que ganha notoriedade no tratamento dessa e de outras viroses é o uso de anticorpos monoclonais para imunoterapia passiva. Esses anticorpos podem ser isolados do sangue de pacientes infectados ou podem ser fabricados em laboratório. A transferência do soro convalescente para pacientes infectados pelo novo coronavírus pode ser eficaz na neutralização do vírus e na prevenção de infecção adicional.¹⁵ Há evidências desse sucesso em experiências no tratamento de outras infecções virais, como Influenza, SARS, MERS e Ebola, em que a administração precoce de plasma convalescente ou imunoglobulina hiperimune de pacientes que contêm títulos significativos de anticorpos reduziram a carga viral e mortalidade dessas doenças.¹⁵

Um dos desafios na criação de uma vacina é o desenvolvimento de uma imunidade durável ao SARS-CoV-2. Foi verificado que Infecções com os quatro coronavírus humanos, que geralmente causam resfriados menores, não desencadeiam imunidade duradoura, entretanto, os pesquisadores descobriram respostas imunes duradouras aos vírus que causam SARS e MERS¹³, que são muito mais parecidos geneticamente ao SARS-CoV-2. Além

disso, o principal alvo do novo coronavírus é o trato respiratório inferior, onde a resposta imune tende a ser mais forte.

Outro desafio é o tempo necessário para que essa vacina esteja pronta. Especialistas preveem uma demora entre um ano e um ano e meio, pelo menos. Efeitos colaterais, problemas de dosagem e problemas de fabricação podem causar atrasos. Alguns pesquisadores sugerem que uma vacina que ofereça proteção e durabilidade, mesmo que limitadas, poderia ser boa o suficiente nesse cenário da pandemia

Paramentação e desparamentação

Há um protocolo bastante objetivo para a paramentação dos profissionais de saúde que têm contato direto com pacientes infectados.

A) Paramentação ^{9,16}

PROCEDIMENTO OCORRE FORA DA ENFERMARIA OU DO QUARTO DO PACIENTE

- 1: Organizar todos os EPIs que serão utilizados
- 2: Higienizar as mãos
- 3: Vestir o capote
- 4: Colocar a máscara cirúrgica ou máscara N 95, PFF2 ou similar (procedimentos que geram aerossóis)
- 5: Colocar o gorro (dependendo do procedimento)
- 6: Colocar óculos de proteção ou *face shield*
- 7: Higienizar as mãos
- 8: Calçar as luvas

B) Desparamentação ^{9,16}

A desparamentação é outro processo que exige um protocolo específico a ser seguido.

DENTRO DO QUARTO OU DA ENFERMARIA

- 1: Retirar as luvas e fazer descarte em lixo de infectantes

- 2: Retirar o capote
- 3: Higienizar as mãos
- 4: Retirar o gorro e *face shield* ou óculos de proteção
- 5: Higienizar as mãos

FORA DO QUARTO OU DA ENFERMARIA, APÓS FECHAR A PORTA

- 6: Retirar a máscara cirúrgica ou N95, PFF2 ou similar
- 7: Higienizar as mãos

Alguns pontos importantes que devem ser lembrados a fim de evitar a contaminação do profissional de saúde:

Primeiro quanto ao uso das máscaras cirúrgicas, N 95, PFF2 ou similares: devem ser trocadas quando estiverem úmidas, sendo imprescindível evitar o contato com a superfície da máscara durante o seu uso ou no momento da sua retirada, pois esse material está presumidamente contaminado. A manipulação deve ser feita pelas alças ou elásticos laterais para a retirada do EPI. Além disso, não há comprovação de que sobrepor quaisquer tipos de máscaras garantirá mais proteção ao usuário, sendo apenas um desperdício de EPI em um cenário onde a escassez é bastante comum. Por fim, máscaras descartáveis não podem ser reutilizadas em hipótese alguma, enquanto as máscaras N 95 ou PFF2 podem ser reutilizadas pelo mesmo profissional de saúde se estiver sendo manipulada corretamente e não estiver úmida.^{1,16}

Equipamentos como óculos e *face shields* podem ser reutilizados desde que haja um protocolo de limpeza bem estabelecido naquele serviço de saúde. A *face shield*, inclusive, minimiza a contaminação das máscaras N 95, aumentando sua durabilidade por até 12 horas de uso (equivalente a um plantão).¹⁵

Considerando o grande risco de contaminação dos profissionais de saúde no processo de retirada dos EPIs, recomenda-se a lavagem das mãos ou a higienização com solução alcoólica a 70% nas etapas recomendadas e sempre que possível.^{1,16}

Profilaxia com Hidroxicloroquina para profissionais

Pagliano et al¹⁷ acreditam que a hidroxicloroquina pode ser eficaz na prevenção da invasão do trato respiratório em profissio-

nais de saúde expostos ao SARS-CoV-2 e que a administração de hidroxicloroquina como agente profilático pode ser particularmente útil para os profissionais de saúde que realizam procedimentos de alto risco no trato respiratório de pacientes com COVID 19.

O conhecimento do perfil de eficácia da hidroxicloroquina em inibir a replicação viral no pulmão, por um período de 10 dias, após apenas um ciclo de terapia de 5 dias, e o conhecimento em relação à segurança do seu uso na profilaxia da malária e no tratamento de doenças reumatológicas permite extrapolar a recomendação do uso da hidroxicloroquina na pré-exposição ou pós-exposição para aqueles que realizam procedimentos em pacientes com COVID 19, portanto, com alto risco de difusão viral.¹⁷

A Força Tarefa Nacional da Índia de combate à COVID 19 representada pela Indian Council for Medical Research (ICRM)¹⁸ recomendou a utilização de profilaxia com hidroxicloroquina para os profissionais que estão na linha de frente de atendimento de pacientes com COVID 19 (400mg de hidroxicloroquina via oral duas vezes ao dia no primeiro dia, seguido por 400mg por semana durante 7 semanas) e para familiares assintomáticos que tiveram contato com casos confirmados (400mg duas vezes ao dia no primeiro dia, seguido de 400mg uma vez por semana durante 3 semanas).

Recentemente, após a hidroxicloroquina ser empiricamente recomendada como profilaxia pela Força Tarefa Nacional COVID 19 na Índia, para cobrir tais riscos adicionais dos profissionais de saúde, Chatterjee et al,¹⁹ realizaram uma investigação para identificar os fatores associados à infecção por SARS-CoV-2 entre os profissionais de saúde do país. Nas análises multivariadas, os profissionais que realizavam intubação endotraqueal apresentaram maiores chances de estarem infectados com SARS-CoV-2. Além disso, o consumo de quatro ou mais doses de manutenção de hidroxicloroquina foi associado a um declínio significativo nas chances de infecção. Ademais, o uso dos equipamentos de proteção individual (EPIs) foi independentemente associado à redução das chances de infecção pelo SARS-CoV-2. Assim, até que os resultados de ensaios clínicos para profilaxia com hidroxicloroquina se tornem disponíveis, o estudo fornece informações acionáveis para os formuladores de políticas protegerem os profissionais de saúde. A ingestão sustentada de profilaxia com hidroxicloroqui-

na, bem como os EPIs apropriados, precisam ser considerados em conjunto.

Pesquisadores²⁰ da Universidade Federal do Ceará também propuseram um esquema profilático nos mesmos moldes do governo indiano adicionando o zinco (hidroxicloroquina 400mg 12/12 horas no primeiro dia, 400mg/dia do 2-5 dias e depois 400mg por semana por 7 semanas associado a sulfato de zinco 66mg/dia, por 8 semanas).

Um estudo,²¹ com o objetivo de identificar possíveis esquemas de dosagem de hidroxicloroquina, para ajudar a orientar os pesquisadores na seleção de doses para estudos profiláticos de Covid-19, realizou simulações de possíveis esquemas de dosagem para cenários de pré-profilaxia e profilaxia pós-exposição, otimizando as exposições acima da metade (>50%) da concentração efetiva máxima (CE_{50}) gerada em *in vitro*. Determinou que, para manter valores mínimos acima da CE_{50} em >50% dos indivíduos em cenário de profilaxia pré-exposição, é necessária uma dose de carga de 800 mg seguida por 400 mg duas ou três vezes por semana. Já em um cenário de profilaxia pós-exposição, a dose de carga de 800 mg seguida em 6 horas por 600 mg e, em seguida, 600 mg diariamente por mais 4 dias alcançou valores mínimos acima da CE_{50} . Essas doses são mais altas do que as recomendadas para quimioprofilaxia da malária e são necessários ensaios clínicos para estabelecer segurança e eficácia.

No Piauí, pesquisadores afirmam, em um protocolo ainda não publicado, com divulgação restrita para os profissionais do Estado, que o esquema com hidroxicloroquina na dose de 400mg via oral de 12/12 horas no primeiro dia, seguido de 400mg por 5 dias e depois 400mg uma vez por semana durante 8 semanas parece ser uma estratégia apropriada, enquanto os resultados dos estudos randomizados são aguardados. Na prescrição deve-se considerar as contraindicações e a assinatura de um consentimento informado aos profissionais que aderirem, por ser uma conduta *off label*.

A ivermectina associada ao zinco, vitamina D foi utilizada como profilaxia por 570 profissionais de saúde na cidade de Porto Feliz- SP que estavam atendendo no front da Covid 19 e 20 profissionais associaram a hidroxicloroquina a este esquema. Nenhum destes profissionais foi diagnosticado com Covid 19, enquanto

11 profissionais que não aderiram ao protocolo testaram positivo. (Comunicação pessoal dia 28.6.2020 Dr Antonio Cássio Habice Prado, prefeito da Cidade de Porto Feliz)

Vários estudos sobre profilaxia da Covid-19 estão em andamento e podem ser acessados no site do ClinicalTrials.gov. Vale lembrar que, tanto para a utilização como para a contraindicação da hidroxicloroquina no tratamento e na profilaxia da Covid-19, ainda não existem estudos com nível de evidência 1A (melhor evidência científica) para legitimar ou não o uso.

Referências

1. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Protocolo de manejo clínico do coronavírus (COVID-19) na atenção primária à saúde. [acesso 20 de maio de 2020]. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/20/20200318-ProtocoloManejo-ver002.pdf>.
2. Wilder-Smith A, Freedman DO. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. *J Travel Med.* 2020 [acesso 21 de maio de 2020]. Disponível em <https://academic.oup.com/jtm/article/27/2/taaa020/5735321>.
3. Telessaúde RS. Qual a diferença de distanciamento social, isolamento e quarentena? 2020. [acesso 21 de maio de 2020]. Disponível em: https://www.ufrgs.br/telessauders/posts_coronavirus/qual-a-diferenca-de-distanciamento-social-isolamento-e-quarentena/.
4. Salathe M, Althaus CL, Neher R, Stringhini S, Hodcroft E, Felley J, et al. COVID-19 epidemic in Switzerland: on the importance of testing, contact tracing and isolation. *Swiss Med Wkly.* 2020 [acesso 21 de maio de 2020]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32191813>.

5. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria N° 356, de 11 de março de 2020. Dispõe sobre a regulamentação e operacionalização do disposto na Lei n° 13.979, de 6 de fevereiro de 2020, que estabelece as medidas para enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional decorrente do coronavírus (COVID-19). Diário Oficial da União 12 de Mar 2020 [acesso 20 de maio de 2020]. Seção 1, (185). Disponível em: <http://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-356-de-11-de-marco-de-2020-247538346>.
6. Hellewell J, Abbott S, Gimma A, Bosse NI, Jarvis CI, Russell TW, et al. Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases COVID-19 Working Group. Feasibility of controlling COVID-19 outbreaks by isolation of cases and contacts. *Lancet Glob Health*. 2020;8(4):E488–96.
7. Hou C, Chen J, Zhou HL, Yuan J, He S, Guo Y, et al. The effectiveness of quarantine of Wuhan city against the Corona Virus Disease 2019 (COVID-19): A well-mixed SEIR model analysis. *J Med Virol*. 2020;92(7):841-848.
8. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L, and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee, 2007 Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings. [acesso 20 de maio de 2020]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf>.
9. Manual Covid-19 Precauções, isolamento e EPI's. Ministério da Saúde. [acesso 20 de maio de 2020]. Disponível em: http://www.ans.gov.br/images/stories/gestao_em_saude/parto_adequado/covid19_precaucoes_isolamento_EPIs_30-03.pdf.
10. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020;395(10227):912-920.
11. Webb L. Covid-19 lockdown: a perfect storm for older people's

mental health [published online ahead of print, 2020 Apr 30]. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2020;10.1111/jpm.12644.

12. Bhavya D. Covid-19: collateral damage of lockdown in India. *BMJ*. 2020;369:m1797. Published 2020 May 4. doi:10.1136/bmj.m1797.

13. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Román RG, Tollefsen S, Saville M, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(5):305-306.

14. Cohen J. Vaccine designers take first shots at COVID-19. *Science*. 2020;368(6486):14-16. doi:10.1126/science.368.6486.14.

15. Shanmugaraj B, Siriwattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38(1):10-18.

16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota técnica GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 04/2020 - Orientações para serviços de saúde: medidas de prevenção e controle que devem ser adotadas durante a assistência aos casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2). [acesso 21 de maio de 2020]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documentos/33852/271858/Nota+T%C3%A9cnica+n+04-2020+GVIMS-GGTES-ANVISA/ab598660-3de4-4f14-8e6f-b9341c196b28>.

17. Pagliano P, Piazza O, De Caro F, Ascione T, Filippelli A. Is Hydroxychloroquine a possible post-exposure prophylaxis drug to limit the transmission to health care workers exposed to COVID19? *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa320. Doi:10.1093/cid/ciaa320

18. Indian Council of Medical Research. Advisory on the use of hydroxychloroquin as prophylaxis for SARSCoV2 infection. [24 de março de 2020]. Disponível em: <https://www.mohfw.gov.in/>

pdf/AdvisoryontheuseofHydroxychloroquinasprophylaxisfor-SARSCoV2infection.pdf.

19. Chatterjee P, Anand T, Singh KJ, Rasaily R, Singh R, Das S, et al.

Healthcare workers & SARS-CoV-2 infection in India: A case-control investigation in the time of COVID-19. *Indian J Med Res*, Epub ahead of print Doi: 10.4103/ijmr.IJMR_2234_20.

20. G1. 2020 [acesso 18 de abril de 2020]. Disponível em: <https://g1.globo.com/ce/ceara/noticia/2020/04/08/pesquisadores-propoem-uso-da-hidroxicloroquina-em-profissionais-de-saude-que-estao-em-contato-direto-com-infectados-no-ceara.ghtml>.

21. Al-Kofahi M, Jacobson P, Boulware DR, Matas A, Kandaswamy R, Jaber MM, et al. Finding the dose for hydroxychloroquine prophylaxis for COVID-19; the desperate search for effectiveness. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;10.1002/cpt.1874. doi:10.1002/cpt.1874

Tratamento da Covid-19 nas Fases 1 e 2

FASES	TRATAMENTO	DOSE	ESQUEMA TERAPÊUTICO	CONSIDERAÇÕES
1	Hidroxicloroquina	400mg (1º dia)	12/12h (1º dia)	Considerar menor dosagem em caso de risco de arritmias e portadores de doença hepática ou renal. Crianças: 6,5mg/kg/dia
		400mg (2º - 5º dia) podendo estender até o 10º dia	1x ao dia (2º - 5º dia) podendo estender até o 10º dia	
	Cloroquina (2ª opção)	450mg (1º dia)	12/12h (1º dia)	Consideração semelhante à hidroxicloroquina Realizar ECG na entrada, manter K e Mg no limite superior Evitar associação com algumas drogas que prologam intervalo QT
		450mg (2º - 5º dia) podendo estender até o 10º dia	1x ao dia (2º - 5º dia) podendo estender até o 10º dia	
	Azitromicina	500mg	1x/dia por 3 ou 5 dias	
	Heparinas de baixo peso molecular: enoxaparina	40mg	SC 1x/dia por 10 dias	
	Heparina não fracionada (2ª opção)	5000UI	SC 8/8h	
Ivermectina	6mg/30kg	1x/dia por 2 dias (ou 3 dias)	Máx 18mg/dia (3 comprimidos) Não usar em crianças abaixo de 2 anos ou com menos de 15kg	
Albendazol (2ª)				

	opção)	400mg	1x/dia por 3 dias	Pensando em estrongiloidíase
	Ceftriaxona	2g	12/12h por 5-7 dias	Pode considerar uso de Ceftidoreno ou Cefuroxima ou Levofloxacino
	Oseltamivir	75mg	2x/dia por 5 dias	Pacientes sem diagnóstico confirmado de Covid-19 e sem vacinação
	Zinco	100mg	12/12h por 5 a 7 dias	Manutenção de 50mg por 30 dias
	Vitamina D3 (Colecalciferol)	7000 a 14000 UI	VO 1x/semana	Se deficiência (25 OHD, 20mg/dL) repor 7000 UI por dia ou 50000 UI por semana
2A	Metilprednisolona	80mg	EV durante 3 dias	
	ou			
	Metilprednisolona (Tratamento domiciliar)	80mg	EV	Após estabilização, continuar com Prednisolona oral 60 a 100mg por 2 dias a mais
	ou			
Prednisolona (Tratamento domiciliar)	60 a 100mg	Oral dose única ou em 12/12h por 3 - 5 dias		
Dexametasona (2ª opção)	16mg	EV durante 3 dias		
2B	Metilprednisolona	125mg a 250mg + 200mL SF 0,9% (1-3 dia)	EV lento em uma hora	Controle potássio, pressão arterial, potássio
		80mg + 100mL de SF 0,9% (2º e 3º dia)		
	Dexametasona (2ª opção)	25mg + 200mL SG 5% (1º dia)	EV lento (1h)	
		16mg (2º e	EV lento (>5min)	

		3º dia)		
	Heparina não fracionada	10000UI (2 frascos)	SC 8/8h	
3	<i>Tratamento Hospitalar – Seguir as diretrizes do hospital</i>			

Nota: Para o tratamento nas fases 2A ou 2B, considerar acréscimo de condutas da fase 1.