

**CONSIDERAÇÕES SINTOMÁTICAS E MEDICAMENTOSAS A RESPEITO DO
NOVO CORONAVÍRUS: UMA REVISÃO DA LITERATURA SOBRE
FARMACOLOGIA, EFEITOS ADVERSOS, FISIOPATOGENIA E FORMAS DE
TRATAMENTO DO COVID-19**

**ANANIAS ALVES CRUZ¹
ANTÔNIO JOSÉ BITTENCOURT ROSA²
BRENA DE OLIVEIRA ANCHIETA³
BRUNNO DANTAS⁴
CLEINALDO DE ALMEIDA COSTA⁵
EVANDRO DA SILVA BRONZI⁶
JOHNSON PONTES DE MOURA⁷
RANNI PEREIRA SANTOS DANTAS⁸
RODINEI LUIZ DA SILVA BUCCO JÚNIOR⁹
JULIANE DOS SANTOS RIBEIRO¹⁰
CARLOS EDUARDO MENDES PINTO¹¹**

**¹PROFESSOR ADJUNTO DOS CURSOS DE ENFERMAGEM, ODONTOLOGIA E
MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS-UEA E DOUTOR EM
CIÊNCIAS EM FITOPATOLOGIA- USP;**

² MESTRE EM IMPLANTODONTIA – SÃO LEOPOLDO MANDIC- CAMPINAS/SP;

**³DISCENTE DO CURSO DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DO
AMAZONAS;**

⁴ MÉDICO OFTAMOLOGISTA- CRM 5270201-3;

**⁵REITOR DA UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS-UEA E DOUTOR EM
MEDICINA PELA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-
FMUSP;**

**⁶Especialista em ortodontia e ortopedia facial - UNESP - SP / CFO;
Mestre em Odontologia - área de Ortodontia - UNESP / Araraquara /SP-
Doutor em ciências odontológicas - área de Ortodontia - UNESP / Araraquara /
SP;**

**⁷ENGENHEIRO QUÍMICO E MESTRE EM ENGENHARIA QUÍMICA PELA UFRN;
DISCENTE DO CURSO DE ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DO
AMAZONAS- UEA;**

**⁸Médica oftalmologista CRM PR 39762. Especialização em oftalmologia pela
Clínica Oftalmológica de Pernambuco com conclusão em 2005, Fellow em
Catarata e glaucoma pela Fundação Leiria de Andrade em 2006, observership em
glaucoma pelo Jules Stein Eye Institute em UCLA/Califórnia/USA em 2006,
Membra do Conselho Brasileiro de Oftalmologia e da Academia Americana de
Oftalmologia;**

**⁹Possui Graduação em Odontologia pela Universidade Federal de Santa Maria; Mestre e
Doutor em Implantodontia pela São Leopoldo Mandic Campinas/SP.**

**¹⁰DISCENTE DO CURSO DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DO
AMAZONAS**

**¹¹PROFESSOR DO CURSO DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DO
AMAZONAS (UEA), MÉDICO PELA FACULDADE DE MEDICINA DE PETRÓPOLIS
(RJ) E MESTRANDO EM CIRURGIA PELA UFAM- UNIVERSIDADE FEDERAL DO
AMAZONAS.**

EMAIL: jsolar07@gmail.com

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

No final do ano de 2019, na China, apareceram os primeiros casos de pacientes infectados pelo novo Coronavírus. O que parecia ser apenas um surto, foi rapidamente se transformando em uma epidemia e logo chegou à uma pandemia. Até o momento,

nenhuma terapêutica precisa foi determinada para o tratamento da doença. Este artigo tem como objetivo revisar todas as terapêuticas que estão sendo estudadas para combater o coronavírus.

O Coronavírus (SARS-CoV-2), vírus causador da doença COVID-19, é assim nomeado por ter espículas proeminentes em sua superfície semelhante à uma coroa, é envelopado, possui apenas uma fita de RNA e um nucleocapsídeo helicoidal. Ele pode causar sintomas variados, mas afeta principalmente as vias respiratórias, podendo ocasionar desde um resfriado leve em jovens saudáveis, até a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) em idosos, pessoas com problemas cardiovasculares e imunocomprometidos.

Sua transmissão ocorre tanto por contato pessoa-pessoa, quanto pelo ar e contato com secreções contaminadas, sendo que pessoas assintomáticas portadoras do vírus também são capazes de transmitir a doença COVID-19.

A cloroquina é um fármaco utilizado para profilaxia e tratamento da malária causada pelos parasitas *Plasmodium vivax*, *P. ovale* e *P. malarie*, amebíase hepática, artrite reumatóide, lúpus, sarcoidose e doenças oculares de fotossensibilidade.

Os metabólitos da cloroquina interferem na síntese de proteínas por inibir a polimerase do DNA e RNA, além de serem armazenados em vacúolos digestivos do parasita, ocasionando o aumento do pH e comprometendo a utilização da hemoglobina das hemácias pelo parasita. A ação desse fármaco sobre o lúpus e a artrite reumatóide é pouco conhecida, no entanto, sua atividade antiinflamatória é reconhecida e alguns estudos laboratoriais indicam que ele inibe a quimiotaxia de leucócitos polimorfonucleares, eosinófilos e macrófagos.

A cloroquina tem uma faixa estreita de segurança, sendo que uma dose de 30mg/kg pode levar a óbito. Tem como efeitos adversos, a toxicidade aguda, que inclui efeitos cardiovasculares como hipotensão, vasodilatação, arritmias, aumento do intervalo QT, perda da função e miocárdica e parada cardíaca; e efeitos neurológicos, como convulsões, confusão mental e coma. Ainda, pode causar, mais raramente, hemólise, e seu uso prolongado pode causar retinopatias que podem progredir para cegueira.

Farmacologia da Azitromicina

A azitromicina é um antibiótico macrolídeo, que atua se ligando irreversivelmente a um sítio da subunidade 50S do ribossomo bacteriano, inibindo as etapas de translocação na síntese de proteínas. Ela é muito utilizada em infecções respiratórias por *H. influenzae* e *Moraxella catarrhalis*, em uretrites causadas por *Chlamydia trachomatis* e também, associada a outros fármacos, para combater o *Mycobacterium avium*, que causa doenças respiratórias e sistêmicas em pessoas imunocomprometidas. Seus efeitos adversos incluem irritação e aumento da motilidade gástrica, icterícia colestática e ototoxicidade.

Fisiopatogenia do coronavírus

Ao penetrar na célula humana, os ribossomos da célula hospedeira traduzem as informações contidas neste material genético, produzindo proteínas como a RNA polimerase do vírus.

Essa enzima replica o material genético do vírus dentro da célula hospedeira, produzindo primeiro uma fita intermediária de RNA sentido negativo (subgenômica) e, depois, novas fitas sentido positivo.

Essas últimas vão compor novas partículas virais, após serem associadas a proteínas virais, como receptores de superfície. A montagem final dos novos vírus ocorre no retículo endoplasmático e no complexo de Golgi da célula hospedeira.

Após a montagem, as partículas saem da célula e estão prontas para infectar outras novas células.

A origem do SARS-CoV-2

Ainda pouco se sabe a origem de onde se iniciou toda essa história. O virologista Paulo Eduardo Brandão, expert em coronavírus e professor da Universidade de São Paulo (USP), diz que há duas hipóteses mais documentadas: a primeira, o vírus foi entrando em contato aos poucos conosco e desenvolveu-se para que pudesse realizar o salto, já a segunda, teria nos infectado já “pronto” de um morcego e feito a transmissão de forma mais acelerada.

Manifestações clínicas do coronavírus

O espectro clínico da infecção por coronavírus é muito amplo, se assemelha a um simples resfriado. Entretanto pode variar até uma pneumonia.

Segundo os dados mais atuais, os sinais e sintomas clínicos referidos são principalmente respiratórios, ou seja, o paciente pode apresentar febre, tosse, coriza e dificuldade para respirar.

Além disso, as infecções respiratórias podem ser de três tipos, brandas, moderadas de curta duração e infecções graves (esse quadro é mais comum em pessoas que estão presentes no grupo de alto risco)

Sintomas da Covid-19:

A doença apresenta sintomas semelhantes à gripe, podem envolver sinais clínicos como febre alta, calafrios, dor de cabeça, mal-estar, coriza, tosse, dor de garganta, falta de ar e dificuldade para respirar.

Alguns pacientes apresentam diarreia e em alguns casos podem apresentar infecções das vias respiratórias inferiores como a pneumonia, que ocorre na maioria dos casos de síndrome respiratória aguda grave.

Além disso, os sintomas podem evoluir para tosse seca não produtiva como hipóxia, onde cerca de 10 a 20% dos pacientes necessitam de ventilação mecânica para manter os níveis normais de oxigênio.

Período de incubação do coronavírus

O período médio de incubação do coronavírus é de dois a sete dias, podendo chegar a catorze dias.

Período de transmissibilidade

A transmissão viral ocorre enquanto persistirem os sintomas. Apesar da transmissibilidade dos pacientes infectados por SARS-CoV ser em média de 7 dias após o início dos sintomas.

Dados preliminares do Novo Coronavírus (COVID-19) sugerem que a transmissão possa ocorrer, mesmo sem o aparecimento de sinais e sintomas.

Ou seja, em pacientes assintomáticos ocorre a transmissibilidade da mesma forma. Entretanto, não há nenhuma informação sobre quantos dias antes do início dos sintomas uma pessoa possa transmitir o vírus.

Diagnóstico

O diagnóstico é obtido com a coleta de materiais respiratórios, ou seja, com a aspiração de vias aéreas ou coleta de secreções da boca e nariz.

A partir daí, a amostra será levada para laboratório de biologia molecular, onde se realizarão processos para tentar rastrear a presença do vírus em nosso corpo.

O procedimento deve ser realizado para todos os casos suspeitos. Entretanto atualmente o local mais propício a qualquer pessoa se infectar é o pronto socorro, só compareça em caso de real necessidade. Problemas leves devem ser medicados em casa, ou em unidades básicas de saúde.

Fatores de risco

Apesar de determinadas pessoas serem mais propensas a se infectarem pelo novo coronavírus, toda a população é vulnerável, todos podem contrair a infecção promovida pelo novo coronavírus.

Entretanto, estas pessoas estão dentro do fator de risco, pois podem desenvolver mais facilmente os quadros mais graves da doença: idosos, pessoas com doenças respiratórias, hipertensos, diabéticos, fumantes, pessoas com problemas cardiovasculares e com o sistema imunológico comprometido.

Tratamento do coronavírus

Não existe tratamento específico, nem vacinas até o momento. Desse modo, caso o diagnóstico aponte resultados positivos, as seguintes orientações são dadas aos pacientes como: repouso, hidratação, medidas adotadas para aliviar os sintomas (uso de medicamentos), e os pacientes com sintomas mais intensos e quadros mais severos podem ser hospitalizados.

Mas até o momento, não existe nenhum medicamento específico que trate diretamente a infecção do novo coronavírus no nosso corpo.

Medidas preventivas para diminuir o contágio

A principal forma de contágio do vírus respiratórios é pelo contato com uma pessoa infectada que transmite o vírus por meio de tosse, espirros e gotículas de saliva ou coriza, por isso a uma grande importância da prática da higiene frequente, como realizar lavagem das mãos com sabonete e álcool em gel, cobrir a boca e o nariz quando tossir ou espirrar, utilizar lenço descartável para higiene nasal, além de desinfetar objetos e superfícies tocados diariamente.

Além disso, evitar o contato próximo com pessoas, não compartilhar objetos pessoais e ficar em casa como forma de isolamento social são as maneiras mais adaptadas para se proteger do contágio com o novo vírus.

Contágio

A principal forma de disseminação do coronavírus é de pessoa para pessoa, o indivíduo pode ser contaminado através do ar ou pelo contato pessoal com gotículas de saliva, espirro, tosse, catarro ou até mesmo com o toque.

Além disso, é relevante se atentar ao contato com objetos ou superfícies contaminadas seguido do contato com a boca, nariz ou olhos.

Principais pontos interrogados

Há uma ampla esfera de desconhecimento e dúvida ao redor do novo coronavírus, devido ao seu recente aparecimento.

Não temos estudos suficientes para que saibamos tudo sobre ele. Pontos como a mortalidade, letalidade (que pode estar vinculada com os grupos de risco), a infectividade (será que é tanto quanto o vírus do sarampo, que pode chegar a 12 pessoas?), a transmissibilidade (que pode variar de acordo com o cenário climático do país).

A suscetibilidade é geral, ninguém tem imunidade ainda a este vírus, e por conta disso, passos relacionados ao tratamento se tornam mais demorados.

O seu quadro clínico é espectral, pode ir de leves gripes até pneumonias graves, dificulta muito o diferenciamento com as influenzas.

As alterações radiológicas são bastante variadas: podem ser bilaterais, variados, condensações, infiltrados, vidro fosco e até mesmo árvore em brotamento é percebido.

Associação da Cloroquina e Azitromicina com o COVID-19

Um grupo de pesquisadores chineses realizaram um estudo laboratorial, adicionando cloroquina em células infectadas por SARS-CoV-2 e constataram que a cloroquina é altamente eficaz na redução da replicação viral, principalmente por ter uma boa capacidade de penetração em tecidos, em especial, no tecido pulmonar. Assim, esse estudo recomenda o uso de 500mg de cloroquina, duas vezes ao dia, por 5 a 10 dias, dependendo da gravidade, em pacientes diagnosticados com COVID-19.

Um estudo de Gautret et al, publicado em 17 de março de 2020, demonstrou que o desfecho laboratorial foi a negatificação virológica do swab nasal, em que após seis dias de tratamento, 70% dos pacientes tratados com hidroxicloroquina foram curados, comparando com 12,5% no grupo controle. Já dos pacientes que receberam hidroxicloroquina com azitromicina 100% obtiveram a cura.

Esse estudo sugere que a hidroxicloroquina e a azitromicina apresentam um efeito sinérgico, ou seja, ao serem associadas, têm seus efeitos potencializados. Assim, essa combinação pode atuar como uma terapia antiviral contra SARS-CoV-2 e prevenir superinfecções bacterianas. A hidroxicloroquina é um derivado da cloroquina com menos efeitos tóxicos, principalmente relacionados à cardiotoxicidade.

O uso desses fármacos concomitantes exige a monitorização constante do paciente, uma vez que a cloroquina tem uma meia vida bastante alta, cerca de 30h, e pode causar efeitos adversos fatais, controle difícil de ser realizado frente à uma pandemia, na qual se tem um crescimento exponencial do número de infectados. A associação desses fármacos apresenta um risco potencial do paciente ter o intervalo QT prolongado e esse risco deve ser avaliado individualmente.

A Organização Mundial da Saúde confirma que ainda não há evidências de estudo randomizado controlado para informar sobre o tratamento para o COVID-19, haja vista que nesses estudos foram utilizados outros métodos não tão fidedignos e com um número de pessoas insatisfatório e, que os estudos a serem realizados, devem passar por um rigoroso comitê de ética de estudos clínicos, desse modo, a cloroquina ainda é vista como experimental.

Fármaco não deve ser usado sem prescrição médica

Com a divulgação de algumas pesquisas laboratoriais que apresentaram resultados satisfatórias para o uso cloroquina e hidroxiclороquina, a população brasileira causou o esgotamento destes fármacos em várias farmácias, deixando pacientes crônicos, que fazem o uso contínuo, sem acesso ao medicamento. No entanto, de acordo com o Ministério da Saúde, o fármaco é promissor, mas ainda não há estudos suficientes que garantem o seu uso com segurança e, que caso for comprovada sua eficácia contra o COVID-19, o Sistema Único de Saúde (SUS) tem capacidade de ofertar o medicamento de forma gratuita.

Esse terrível episódio da Pandemia tem muitas características de uma guerra. Ele certamente deixará um tremendo rastro de destruição, que será irrecuperável em muitos casos e para muitas pessoas, mas também trará importantes pontos de reflexão.

É fulcral que a sociedade perceba que temos uma universidade sólida, que é uma tropa preparada para o combate, capaz de reagir às necessidades do país. O Brasil é hoje a 13-14^a. potência científica do mundo. É produzida uma grande quantidade de ciência de qualidade, apesar das brutais desvantagens competitivas que existem, como a dificuldade de acesso a equipamentos e materiais de insumo, assim como a baixa remuneração dos nossos pesquisadores (no mundo todo, pesquisa de ponta é feita por alunos de mestrado, doutorado e pós-doutorado).

Indubitavelmente, grande parcela da nossa sociedade brasileira não percebe isso. As empresas, em particular, têm enorme dificuldade em entender que elas podem gerar riquezas desenvolvendo tecnologia usando como base o conhecimento que produzimos no país. Foi necessário ocorrer esta pandemia para que o país descobrisse o que existe dentro dos nossos laboratórios e o que é feito no Território brasileiro. Como exemplos da excelência dos pesquisadores brasileiros, podem ser citados: a busca por testes de **COVID-19** aumentou a disputa mundial por insumos, todos importados. Com isso, prazo para entrega e custos dispararam no mercado. Para driblar essa dependência, cientistas da Unicamp estabeleceram um novo protocolo, utilizando e validando reagentes nacionais para o diagnóstico da Covid-19. Em parceria com empresas de Biotecnologia e startups da região de Campinas (SP), os pesquisadores que desenvolveram o teste 'padrão ouro' da Organização Mundial de Saúde (OMS), já credenciado junto ao Instituto Adolfo Lutz, conseguiram diminuir o tempo de produção e reduzir o custo em até 10%. Os produtos, testados e já comparados e aprovados em relação aos importados, são utilizados ao longo de toda a cadeia do exame - da extração do material genético do vírus ao diagnóstico final. A ideia é que o teste utilizado na Unicamp tenha 100% de insumos nacionais.

Uma outra empresa de biotecnologia parceira no desenvolvimento do teste nacional "nasceu" dentro da Unicamp, e usa bactérias geneticamente modificadas para produção de enzimas necessárias para a multiplicação do material genético do vírus, essencial no processo de detecção e confirmação da infecção. "As enzimas que nós produzimos hoje elas têm a função de multiplicar a cópia do DNA viral do coronavírus. E essa multiplicação faz com que a gente consiga detectar nos equipamentos, e com isso quantificar e achar a presença do vírus nas amostras de pacientes", detalha Robson Tramontina, diretor de pesquisa e desenvolvimento da empresa. O exame desenvolvido pelos pesquisadores da Unicamp é utilizado no Hospital de Clínicas (HC) da universidade, em Campinas (SP), e pelo menos 200 pacientes já foram testadas.

"O SARS-CoV-2, um vírus envolto em RNA de fita simples, tem como alvo células através da proteína do pico estrutural (S) viral que se liga ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2). Após a ligação do receptor, a partícula do vírus usa receptores de células hospedeiras e endossomos para entrar nas células. Uma

serina protease transmembranar do tipo 2 do hospedeiro, TMPRSS2, facilita a entrada de células através da proteína S. Uma vez dentro da célula, são sintetizadas poliproteínas virais que codificam para o complexo replicase-transcriptase. O vírus então sintetiza o RNA via sua RNA polimerase dependente de RNA. As proteínas estruturais são sintetizadas levando à conclusão da montagem e liberação de partículas virais. Essas etapas do ciclo de vida viral fornecem possíveis alvos para terapia medicamentosa. Alvos de drogas promissores incluem proteínas não estruturais (por exemplo, protease do tipo 3-quimotripsina, protease do tipo papaína, RNA polimerase dependente de RNA), que compartilham homologia com outros novos coronavírus (nCoVs). Alvos de drogas adicionais incluem a entrada viral e vias de regulação imune.” ([James M. Sanders, PhD, PharmD](#) ; [Marguerite L. Monogue, PharmD](#) ; [Tomasz Z. Jodlowski, PharmD](#))

A nova pneumonia devido ao COVID-19 é uma doença infecciosa respiratória aguda contagiosa, cujo sintomas são febre, tosse seca, fadiga, dispnéia, dificuldade respiratória, além do achado de vidro fosco nos pulmões.

O ácido nucleico do novo coronavírus é um RNA de cadeia positiva, cuja as proteínas estruturais são spike Protein (S), proteína de envelope (E), proteína de membrana (M) e fosfoproteína nucleocapsídica, e as proteínas não estruturais são orf1ab, ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF10 e ORF8.

Os CoV são um grupo de vírus que podem infectar humanos e diversos hospedeiros, incluindo aves, como galinhas, perus e faisões, e mamíferos, como suínos, felinos, bovinos e morcegos (BRASIL, 2020f; GÓES, 2012).

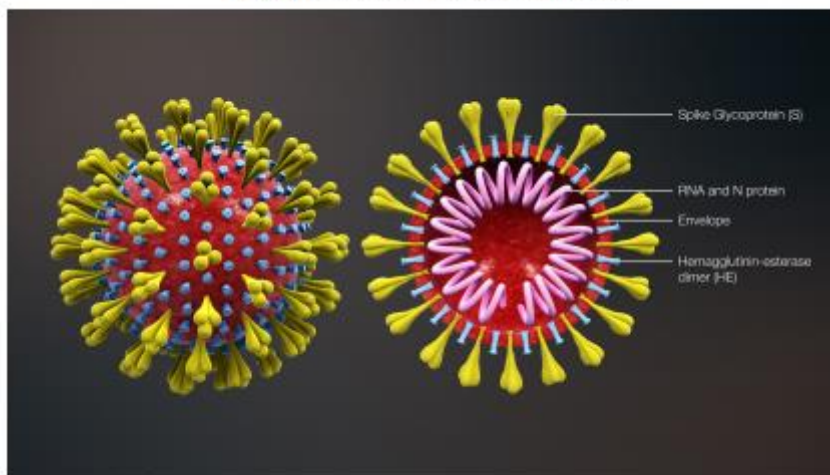
Os CoV estão classificados na ordem Nidovirales, família Coronaviridae, e dividem-se em quatro gêneros que podem causar doenças respiratórias, entéricas, hepáticas e neurológicas, que variam de leve a grave: alphacoronavírus, betacoronavírus, gammacoronavírus e deltacoronavírus (BRASIL, 2020i; DROSTEN, 2003, HUI, 2019, EL AZHAR, 2019 apud PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION, 2020).

Estudos preliminares indicam que o SARS-CoV-2 pertence ao gênero dos betacoronavírus (CDC, 2020b; CHINESE PHARMACEUTICAL ASSOCIATION, 2020).

Os CoV possuem genoma grande, composto por RNA de fita simples, com polaridade positiva. Além disso, eles contêm um nucleocapsídeo helicoidal (FIP, 2020; PALMA, 2015; STEPHENS, s.d.).

Os CoV apresentam morfologia predominantemente esférica, com presença de envelope, constituído por camada dupla de lipídeos e proteínas estruturais (GÓES, 2012), conforme figura 01.

Figura 1 - Representação do CoV.



A rota de transmissão do SARS-CoV-2 ainda está em estudo. Observou-se que uma grande quantidade de pacientes com COVID-19 em Wuhan, na China, teve ligação com um mercado de animais vivos e frutos do mar, sugerindo a disseminação de animais para pessoas (BRASIL, 2020f; BRASIL, 2020i; CDC, 2020b). Posteriormente, foram confirmados casos de pacientes com COVID-19 que, supostamente, não tiveram exposição ao mercado de animais, indicando a disseminação de pessoa para pessoa (BRASIL, 2020f; BRASIL, 2020i; CDC, 2020b). Não está claro o quão fácil ou sustentável o SARS-CoV-2 está se disseminando entre as pessoas (BRASIL, 2020f), porém, a disseminação já foi relatada em diversos países (BRASIL, 2020f; BRASIL, 2020i; CDC, 2020b).

De forma geral, a transmissão dos CoV costuma ocorrer pelo ar ou por contato com pessoas infectadas, por meio de (FIOCRUZ, 2020b; FIP, 2020):

- gotículas de saliva e catarro, disseminadas, por exemplo, pelo espirro e tosse;
- --toque ou aperto de mão.

É possível que a contaminação também ocorra pelo contato com objetos ou superfícies contaminadas, seguido de contato com a boca, nariz ou olhos (FIOCRUZ, 2020b).

Considerando que ainda não foi desenvolvida vacina para prevenir a COVID-2019, o único meio de prevenção é evitar a exposição ao SARS-CoV-2 (BRASIL, 2020f).

Como a forma de transmissão do SARS-CoV-2 não está elucidada por completo, os cuidados básicos são os mesmos recomendados para redução do risco geral de contrair ou transmitir infecções respiratórias agudas, ou seja, manter uma higiene básica respiratória e das mãos, realizar práticas alimentares seguras e evitar o contato próximo com pessoas que apresentem sinais e sintomas de doenças respiratórias (FIP, 2020; OPAS, 2020; WHO, s.d.b).

Vale pontuar que, para os casos suspeitos ou confirmados de COVID-19 que permanecem em isolamento domiciliar, devem ser observadas todas as medidas de prevenção de disseminação do SARS-CoV-2 e de higienização dos ambientes, utensílios e equipamentos, bem como de descarte dos resíduos gerados pelo paciente.

REVISÃO DA LITERATURA- ESTADO DA ARTE DO COVID-19

Revisão Bibliográfica: Fisiopatologia do COVID-19

Com o objetivo de reunir as principais pesquisas científicas sobre o uso da cloroquina e hidroxiclороquina na COVID-19, foi elaborado este artigo científico com a Revisão da Literatura Médica existente de publicações recentes, baseado nas pesquisas realizadas pelo Ministério da Saúde sobre o tema.

O documento do ministério da Saúde reuniu evidências disponíveis até o data de elaboração deste artigo (17 de Abril de 2019) sobre o uso de diversos medicamentos na COVID-19. Abaixo estão as principais delas relacionadas ao uso de cloroquina e hidroxiclороquina, classificadas de acordo com o nível na pirâmide de evidências.

Artigo 1: CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA – REVISÃO SISTEMÁTICA

METODOLOGIA: Revisão sistemática de 33 ensaios clínicos de tratamento realizados na China e EUA, parcialmente randomizados, e 6 ensaios profiláticos. Totalizando 12.894 indivíduos nos ensaios de tratamento e 45.400 nos de profilaxia.

RESULTADOS: Poucos disponíveis até o momento e limitados, sem conclusões de segurança e eficácia.

QUALIDADE METODOLÓGICA: Foram atendidos **7/10 critérios**, de acordo com a ferramenta AMSTAR – **Moderada** qualidade metodológica.

Link *para* o *artigo*
completo: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040964v2>

Artigo 2: CLOROQUINA – ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

METODOLOGIA: Número de participantes = 81. Avaliou segurança pelo desfecho de eventos adversos leves e graves e descontinuação do tratamento. Avaliou eficácia com desfecho de mortalidade em 28 dias. Grupos separados pela dosagem de cloroquina (alta e baixa dose).

RESULTADOS: Doses mais altas de cloroquina não devem ser recomendadas, pois causaram prolongamento do intervalo QTc em 25% dos pacientes quando comparados ao grupo de baixas doses. Desfecho secundário no 6º dia não mostrou diferença estatisticamente significativa.

QUALIDADE METODOLÓGICA: Usando a ferramenta de Risco de Viés da Cochrane, a análise indicou qualidade metodológica **moderada**.

Link *para* o *artigo*
completo: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.07.20056424v1>

Artigo 3: HIDROXICLOROQUINA COM OU SEM AZITROMICINA – COORTE

METODOLOGIA: Análise de segurança sobre Hidroxicloroquina (HCQ) e Hidroxicloroquina e Azitromicina (HCQ + AZM), a partir de dados de pacientes com Artrite Reumatoide (AR). Para o grupo HCQ, n= 900.000, e para o grupo HCQ+AZM, n=300.00.

RESULTADOS: Risco de evento adverso grave no grupo HCQ a curto prazo (1 mês) de tratamento foi tranquilizador, enquanto que tratamento a longo prazo está associado a aumento de 65% de mortalidade cardiovascular. A Combinação HCQ + AZM aumento risco de mortalidade cardiovascular, dor no peito/angina e falência cardíaca.

QUALIDADE METODOLÓGICA: De acordo com a ferramenta JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies, **08/11 critérios foram atendidos**, apresentando qualidade metodológica **moderada**.

Link para o artigo completo: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20054551v1>

Artigo 4: HIDROXICLOROQUINA E AZITROMICINA – ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO

METODOLOGIA: 1061 pacientes com COVID-19 receberam hidroxicloroquina e azitromicina, e foram acompanhados durante 9 dias.

RESULTADOS: Não foi observada toxicidade cardíaca. Bom resultado clínico e cura do vírus foram obtidos em 91,7% dos pacientes em 10 dias. Resultado ruim foi obtido em 46 pacientes (4,3%)

QUALIDADE METODOLÓGICA: Apenas **3/9 critérios** utilizados para avaliar ensaios clínicos não randomizados foram atendidos, classificando o estudo como de **baixa** qualidade metodológica.

Link para o artigo completo: <https://www.mediterranee-infection.com/pre-prints-ihu/>

Artigo 5: HIDROXICLOROQUINA – ESTUDO DE COORTE

METODOLOGIA: Analisados dados retrospectivos de prontuários nos anos de 2012 e 2013. Comparou taxa de hospitalização por pneumonia de população que faz uso de Hidroxicloroquina (prevenção primária) com os não usuários. Comparou ainda casos de pneumonia e influenza em uso de HCQ teriam menor taxa de hospitalização nos 30 dias seguintes. Não foi específico para COVID-19, baseou-se na analogia com a influenza.

RESULTADOS: Tanto para os pacientes HCQ da prevenção primária, como os da prevenção secundária, houve risco aumentado de hospitalização em relação ao grupo que não fez uso.

QUALIDADE METODOLÓGICA: De acordo com a ferramenta JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies, **08/11 critérios foram atendidos**, apresentando qualidade metodológica **moderada**. Porém limitado para conclusões relacionadas à COVID-19, pois se baseou em analogia desta com a influenza.

Link para o artigo completo: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20057893v1>.

Artigo 6: HIDROXICLOROQUINA – ARTIGO DE OPINIÃO

METODOLOGIA: Revisão narrativa acerca da pouca confiança nos modelos farmacocinéticos usados para definir a posologia da HCQ no tratamento da COVID-19.

QUALIDADE METODOLÓGICA: De acordo com o JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers, 6/6 critérios foram atendidos, trata-se de artigo de opinião **bem fundamentado na literatura**.

Link para o artigo completo: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cts.12797>

Em meio a pandemia de infecções pelo COVID-19, causado pelo vírus SARS-CoV-2, é necessário saber como esse vírus chega até as células humanas. A primeira etapa é o processo de transmissão, que ocorre através do contato direto com secreções infectadas ou aerossóis.

Em pacientes com pneumonia por coronavírus existe uma anormalidade dos índices bioquímicos, com diminuição da hemoglobina e aumento dos valores de ferritina sérica, taxa de sedimentação de eritrócitos, proteína C reativa, albumina e desidrogenase lática, dessa forma demonstrando uma elevação do heme.

A hemoglobina consiste em quatro subunidades, 2- α e 2- β , e cada subunidade possui um heme ligado a ferro. O heme é composto por uma porfirina e um íon de ferro.

Sabe-se que a ORF8 e a glicoproteína de superfície do vírus tem uma função de combinar com a porfirina para formar um complexo, enquanto a orf1ab, a ORF10, a ORF3a atacam coordenadamente o heme na cadeia 1-beta da hemoglobina para dissociar o ferro e formar a porfirina.

O vírus ataca a hemoglobina tanto na oxidação como na desoxigenação, dessa forma haverá ação do orf1ab que ficará no meio das cadeias alfa e beta, ORF10 se posiciona abaixo da cadeia beta e ORF3a se posiciona no meio das cadeias 1-alfa e 2-alfa. Esse mecanismo acontece para que o orf1ab cause alterações nas cadeias alfa e beta, ORF3A force a cadeia 2-alfa a atacar a cadeia beta para desse modo apresentar seu heme e o ORF10 se ligue a cadeia 1-beta, ocasionando a impactação dos átomos de ferro. Tudo isso resultará na dissociação do heme em porfirina e ferro e o orf1ab finalmente poderá se ligar a porfirina.

Esse acontecimento na hemoglobina oxidada levará a diminuição de hemoglobina para o transporte de oxigênio, e no caso da hemoglobina desoxidada ocorrerá declínio de hemoglobina para transportar dióxido de carbono e açúcar no sangue. Devido a isso, nas células pulmonares ocorrerá uma inflamação rigorosa que levará a incapacidade de trocar dióxido de carbono e oxigênio normalmente, resultando em sintomas e em imagens pulmonares semelhantes a vidro fosco. Pacientes com problemas respiratórios têm sintomas bastante agravados.”

Sabendo que a cloroquina pode competir com a porfirina, se ligando à proteína viral ou porfirina, esse remédio poderia impedir que orf1ab, ORF3a e ORF10 atacassem o heme para formar a porfirina e inibissem a ligação da ORF8 e glicoproteínas de superfície às porfirinas até determinado ponto, para de maneira significativa ocasionar alívio dos sintomas respiratórios.”

Essas informações tem grande relevância devido ao cenário atual podendo ajudar na resolução de medicamentos, tratamento e prevenção da agravamentos como pneumonia.

Cloroquina/Hidroxicloroquina

“A cloroquina e a hidroxicloroquina têm uma longa história na prevenção e tratamento da malária e no tratamento de doenças inflamatórias crônicas, incluindo lúpus eritematoso sistêmico (LES) e artrite reumatóide (AR). Cloroquina e a hidroxicloroquina parecem bloquear a entrada viral nas células, inibindo a glicosilação dos receptores do hospedeiro, o processamento proteolítico e a acidificação endossômica. Esses agentes também têm efeitos imunomoduladores através da atenuação da produção de citocinas e inibição da atividade autofagia e lisossômica nas células hospedeiras. Cloroquina inibe a SARS-CoV-2 in vitro com uma concentração efetiva até a metade (EC_{50}) na faixa micromolar baixa. A hidroxicloroquina possui atividade in vitro com um EC_{50} menor para SARS-CoV-2 em comparação com a cloroquina após 24 horas de crescimento (hidroxicloroquina: $EC_{50} = 6,14 \mu M$ e cloroquina: $EC_{50} = 23,90 \mu M$).” ([James M. Sanders, PhD, PharmD](#) ; [Marguerite L. Monogue, PharmD](#) ; [Tomasz Z. Jodlowski, PharmD](#))

“A dosagem de cloroquina para tratar COVID-19 consistiu em 500 mg por via oral uma ou duas vezes ao dia. No entanto, existe uma escassez de dados sobre a dose ideal para garantir a segurança e a eficácia da cloroquina. As recomendações de dosagem de hidroxicloroquina para o LES geralmente são 400 mg por via oral diariamente. No entanto, um estudo de modelagem farmacocinética fisiologicamente recomendado recomendou que o regime de dosagem ideal para a hidroxicloroquina no

tratamento com COVID-19 seja uma dose inicial de 400 mg duas vezes ao dia por 1 dia, seguida de 200 mg duas vezes ao dia. Em contraste, são feitas recomendações alternativas para a dose diária total de 600 mg, com base na segurança e na experiência clínica da doença de Whipple. Mais estudos são necessários para delinear a dose ideal de COVID-19.” ([James M. Sanders, PhD, PharmD](#) ; [Marguerite L. Monogue, PharmD](#) ; [Tomasz Z. Jodlowski, PharmD](#))

Um estudo feito pelo Instituto Hospital Universitário de Infecção do Mediterrâneo, em Marselha, associou a hidroxicloroquina à azitromicina, e obtiveram bons resultados. “Ao comparar o efeito do tratamento com hidroxicloroquina como uma única droga e o efeito da hidroxicloroquina e azitromicina em combinação, a proporção de pacientes que tiveram resultados negativos de PCR em amostras nasofaríngeas foi significativamente diferente entre os dois grupos nos dias 3-4-5 e 6 pós -inclusão. No dia 6 após a inclusão, 100% dos pacientes tratados com combinação de hidroxicloroquina e azitromicina foram curados virologicamente, comparados com 57,1% em pacientes tratados apenas com hidroxicloroquina e 12,5% no grupo controle ($p < 0,001$). O efeito do medicamento foi significativamente maior em pacientes com sintomas de ITRI e ITRI, em comparação com pacientes assintomáticos com $p < 0,05$ (dados não mostrados).” (Philippe Gautret, Jean-Christophe Lagier, Philippe Parola, Van Thuan Hoang)

“A cloroquina e a hidroxicloroquina são relativamente bem toleradas, como demonstrado por uma vasta experiência em pacientes com LES e malária. No entanto, ambos os agentes podem causar efeitos adversos raros e graves (<10%), incluindo prolongamento do intervalo QTc, hipoglicemia, efeitos neuropsiquiátricos e retinopatia. A eletrocardiografia de linha de base para avaliar QTc prolongado é aconselhável antes e após o início desses medicamentos devido ao potencial de arritmias, especialmente em pacientes gravemente enfermos e em uso concomitante de prolongamentos do intervalo QT, como azitromicina e fluoroquinolonas. Não foram relatados efeitos adversos significativos para a cloroquina nas doses e durações propostas para COVID-19. O uso de cloroquina e hidroxicloroquina na gravidez é geralmente considerado seguro. Uma revisão de 12 estudos, incluindo 588 pacientes que receberam cloroquina ou hidroxicloroquina durante a gravidez, não encontrou toxicidade ocular infantil evidente.” ([James M. Sanders, PhD, PharmD](#) ; [Marguerite L. Monogue, PharmD](#) ; [Tomasz Z. Jodlowski, PharmD](#))

Lopinavir/ Ritonavir

“O Lopinavir / ritonavir, um agente de combinação oral aprovado pela FDA para o tratamento do HIV, demonstrou atividade in vitro contra outros novos coronavírus através da inibição da protease do tipo 3-quimotripsina. Não existem dados publicados sobre SARS-CoV-2 in vitro para lopinavir / ritonavir. Uma revisão sistemática de lopinavir / ritonavir para o tratamento de SARS e MERS encontrou limitados estudos disponíveis, com a maioria destes investigando SARS. Os estudos clínicos em SARS foram associados a taxas reduzidas de mortalidade e intubação, mas sua natureza observacional retrospectiva impede conclusões definitivas. O momento da administração durante a fase inicial de pico de replicação viral (7-10 dias iniciais) parece ser importante porque o início tardio da terapia com lopinavir / ritonavir não teve efeito sobre os resultados clínicos.” ([James M. Sanders, PhD, PharmD](#) ; [Marguerite L. Monogue, PharmD](#) ; [Tomasz Z. Jodlowski, PharmD](#))

Um estudo feito por [Jaegyun Lim](#), [Seunghyun Jeon](#), [Hyun-Young Shin](#), [Moon Jung Kim](#), [Yu Min Seong](#) com o Lopinavir e Ritonavir teve resultados positivos. “Quando lopinavir / ritonavir foi usado, encontramos cargas virais reduzidas e melhora dos sintomas clínicos durante o tratamento. Portanto, o lopinavir / ritonavir pode ser recomendado para grupos de risco relativamente alto de pneumonia por COVID-19 (pacientes idosos ou pacientes com doenças subjacentes) desde o estágio inicial. Mas precisamos de mais evidências para provar a eficácia clínica do lopinavir / ritonavir com base em ensaios clínicos bem controlados.”

Porém, um estudo feito no Hospital Jin Yin-Tan, Wuhan, Província de Hubei, China, não observou nenhum benefício com o uso do Lopinavir e Ritonavir. “Descobrimos que o tratamento com lopinavir – ritonavir não acelerou significativamente a melhora clínica, reduziu a mortalidade ou diminuiu a detectabilidade do RNA viral da garganta em pacientes com Covid-19 grave.” (Bin Cao, MD, Yeming Wang, MD, Danning Wen, MD, et al)

“O regime de dosagem de lopinavir / ritonavir mais comumente usado e estudado para o tratamento com COVID-19 é de 400 mg / 100 mg duas vezes ao dia por até 14 dias. Dadas as interações medicamentosas significativas e as possíveis reações adversas aos medicamentos, é necessária uma revisão cuidadosa dos medicamentos e monitoramento concomitantes, se este medicamento for usado. Os efeitos adversos do lopinavir / ritonavir incluem desconforto gastrointestinal, como náusea e diarreia (até 28%) e hepatotoxicidade (2% -10%). Em pacientes com COVID-19, esses efeitos adversos podem ser exacerbados por terapia combinada ou infecção viral, porque

aproximadamente 20% a 30% dos pacientes apresentam transaminases elevadas na apresentação com COVID-19. Um ECR recente mostrou que aproximadamente 50% dos pacientes com lopinavir / ritonavir experimentaram um efeito adverso e 14% dos pacientes interromperam a terapia devido a efeitos adversos gastrointestinais.” ([James M. Sanders, PhD, PharmD](#); [Marguerite L. Monogue, PharmD](#) ; [Tomasz Z. Jodlowski, PharmD](#))

Ribavirina

“Uma revisão sistemática da experiência clínica com ribavirina no tratamento da SARS revelou resultados inconclusivos em 26 dos 30 estudos revisados, com 4 estudos demonstrando possíveis danos devido a efeitos adversos, incluindo toxicidade hematológica e hepática. ³⁷ No tratamento de MERS, a ribavirina, geralmente em combinação com interferons, não demonstrou efeito discernível nos resultados clínicos ou na depuração viral. ^{38, 49} Uma escassez de dados clínicos com ribavirina para SARS-CoV-2 significa que seu papel terapêutico deve ser extrapolado de outros dados de nCoV.” ([James M. Sanders, PhD, PharmD](#); [Marguerite L. Monogue, PharmD](#) ; [Tomasz Z. Jodlowski, PharmD](#))

“Os dados inconclusivos de eficácia com ribavirina para outros nCoVs e sua toxicidade substancial sugerem que ele tem valor limitado para o tratamento de COVID-19. Se usada, a terapia combinada provavelmente oferece a melhor chance de eficácia clínica.” ([James M. Sanders, PhD, PharmD](#); [Marguerite L. Monogue, PharmD](#) ; [Tomasz Z. Jodlowski, PharmD](#))

IECA/BRAS

“Esses medicamentos regulam positivamente os receptores ACE2, o que teoricamente poderia levar a piores resultados se a entrada viral fosse aumentada. Por outro lado, os bloqueadores dos receptores da angiotensina poderiam teoricamente fornecer benefício clínico via bloqueio dos receptores ACE2. Existem dados in vitro conflitantes para determinar se esses agentes têm um efeito prejudicial ou protetor em pacientes com COVID-19. Pesquisas pendentes, sociedades clínicas e diretrizes de prática recomendam a continuação da terapia para pacientes que já tomam um desses agentes.” ([James M. Sanders, PhD, PharmD](#) ; [Marguerite L. Monogue, PharmD](#) ; [Tomasz Z. Jodlowski, PharmD](#))

Redemsvir

“Atualmente, remdesivir é uma terapia potencial promissor para COVID-19 devido ao seu largo espectro, potente atividade in vitro contra várias nCoVs, incluindo SARS-CoV-2 com CE₅₀ e CE₉₀ valores de 0,77 uM e 1,76 uM, respectivamente. Nos modelos de infecção pulmonar murina com MERS-CoV, o remdesivir preveniu a hemorragia pulmonar e reduziu os títulos virais do pulmão mais do que os agentes comparadores.” ([James M. Sanders, PhD, PharmD](#) ; [Marguerite L. Monogue, PharmD](#) ; [Tomasz Z. Jodlowski, PharmD](#))

“A segurança e a farmacocinética do remdesivir foram avaliadas em ensaios clínicos de fase 1 de dose única e múltipla.⁶³ As infusões intravenosas entre 3 mg e 225 mg foram bem toleradas, sem qualquer evidência de toxicidade hepática ou renal. O remdesivir demonstrou farmacocinética linear dentro deste intervalo de doses e uma meia-vida intracelular superior a 35 horas. Após administrações de doses múltiplas, ocorreram elevações reversíveis de aspartato aminotransferase e alanina transaminase. A dose atual sob investigação é uma dose única de 200 mg, seguida de infusão diária de 100 mg. Nenhum ajuste hepático ou renal é recomendado no momento, mas o início não é recomendado em pacientes com uma taxa de filtração glomerular estimada menor que 30 mL / min.” ([James M. Sanders, PhD, PharmD](#) ; [Marguerite L. Monogue, PharmD](#) ; [Tomasz Z. Jodlowski, PharmD](#))

M. Wang , R. Cao , L. Zhang , X. Yang , J. Liu , M. Xu , *et ai.* *Fizeram um estudo sobre a cloroquina e a remdesivir.* “Nossos resultados revelam que o remdesivir e a cloroquina são altamente eficazes no controle da infecção por 2019-nCoV in vitro. Como esses compostos foram usados em pacientes humanos com histórico de segurança e mostraram-se eficazes contra várias doenças, sugerimos que eles sejam avaliados em pacientes humanos que sofrem da nova doença por coronavírus.”

Plasma Convalescente

“Outra terapia adjuvante potencial para COVID-19 é o uso de plasma convalescente ou imunoglobulinas hiperimunes.⁸² A justificativa para esse tratamento é que os anticorpos de pacientes recuperados podem ajudar com a liberação imune de vírus livre e de células infectadas. Relatórios anedóticos ou protocolos para plasma convalescente foram relatados como terapia de resgate em SARS e MERS.” ([James M. Sanders, PhD, PharmD](#) ; [Marguerite L. Monogue, PharmD](#) ; [Tomasz Z. Jodlowski, PharmD](#))

Um estudo realizado em Shenzhen – China, no Hospital Terceiro Povo Shenzhe, no período de 20 de janeiro a 25 de março de 2020, demonstrou resultados positivos

quanto a transfusão de plasma convalescente. “Nesta série preliminar de casos não controlados de 5 pacientes gravemente doentes com COVID-19 e SDRA, a administração de plasma convalescente contendo anticorpos neutralizantes foi seguida por uma melhora em sua condição clínica. O tamanho limitado da amostra e o desenho do estudo impedem uma afirmação definitiva sobre a eficácia potencial desse tratamento, e essas observações requerem avaliação em ensaios clínicos.” Diz [Chenguang Shen, PhD](#) ; [Zhaogin Wang, PhD](#) ; Frang Zhao, PhD.

“O plasma convalescente contendo anticorpos neutralizantes tem sido utilizado para tratar um pequeno número de pacientes com doença grave, e resultados preliminares mostram melhora clínica em 5 de 5 pacientes gravemente enfermos com COVID-19 que desenvolveram SDRA. Plataformas de alto rendimento, como o sequenciamento de RNA de célula única em larga escala de células B (enriquecido para células B que produzem anticorpos direcionados à glicoproteína com pico de SARS-CoV-2) de pacientes convalescentes, permitiram a identificação de SARS Anticorpos neutralizantes específicos de CoV-2.” (Xuetao Cao)

Vacina

Mahmoud E. Saad e Rokaya A. Elsalamony hipotetizaram que a imunidade conferida através da vacina contra o sarampo, pode fornecer proteção parcial contra o COVID-19. Para chegar nessa hipótese, fizeram um estudo sobre a estrutura viral do SARs-CoV-2 e do vírus do sarampo, além de compararem o número de mortos com a cobertura vacinal contra o sarampo na China e Itália.

“A OMS definiu a China como o primeiro epicentro de COVID-19, e a Itália se tornou o segundo, com uma taxa de mortalidade ainda maior. Comparando o número de casos COVID-19 e os associados taxas de mortalidade na China e na Itália a partir do final de 2019 até 25 de março de 2020, mostrou que a Itália tem uma proporção menor e significativamente maior de casos / população COVID19 (57 na China versus 1.431 na Itália) e uma taxa de mortalidade mais alta que a China (2 na China contra 151 na Itália).” (Mahmoud E. Saad e Rokaya A. Elsalamony)

“Ao comparar a vacinação contra o sarampo cobertura nos dois países, China (96,7%) teve maior cobertura que a Itália (84%). De acordo com esse perfil, sugerimos que o casos / população COVID-19 significativamente mais altos e maior taxa de mortalidade na Itália como em comparação com a China pode ser, pelo menos em parte, devido menor cobertura vacinal contra o sarampo em Itália do que china.” (Mahmoud E. Saad e Rokaya A. Elsalamony)

“Da comparação de dados estatísticos da cobertura vacinal do sarampo e os casos de COVID-19, sugerimos que o MCV (vacinas contendo antígenos do vírus do sarampo) possa fornecer proteção parcial contra COVID-19. Esta vacinação induz o sistema imunológico a combater infecção de outros patógenos (além do vírus do sarampo), para diminuir a capacidade do vírus de causar sintomas fatais e controlar o infecção levando a recuperação completa; e devido a estrutural viral semelhante, pode ocorrer uma reação cruzada, levando a proteção parcial contra o COVID-19 em indivíduos vacinados. Consistente com a nossa sugestão, as vacinas de rotina na infância, como o BCG, também foi sugerida para fornecer imunidade de espectador a combate COVID-19.” (Mahmoud E. Saad e Rokaya A. Elsalamony)

BCG é uma vacina contra tuberculose que é amplamente usada em diversos países com uma política universal. Porém em lugares que se têm um risco baixo para essa infecção esse procedimento não existe ou está descontinuado. A diferença na morbimortalidade pelo COVID-19 no mundo poderia estar relacionado com essas políticas de vacinação.

Mesmo essa vacina não sendo específica para essa nova doença, ela proporciona um aumento significativo de secreção de citocinas pró-inflamatórias que desempenham um papel importante na imunidade antiviral.

Fazendo comparações entre países, observou-se um aumento significativo na taxa de mortalidade nos que nunca tiveram políticas de vacinação, em comparação com os que ela já está implementada. Quanto mais cedo foi iniciada essa política obtem-se uma população idosa coberta e com menores mortalidades, onde a vacina produz grande proteção contra infecções virais e sepse, mostrando que possivelmente a ação não esteja diretamente relacionada as ações do COVID-19, mas sim nas infecções e sepse associadas. Se faz necessário ensaios clínicos randomizados para avaliar a rapidez com que o BCG protege contra essa doença.

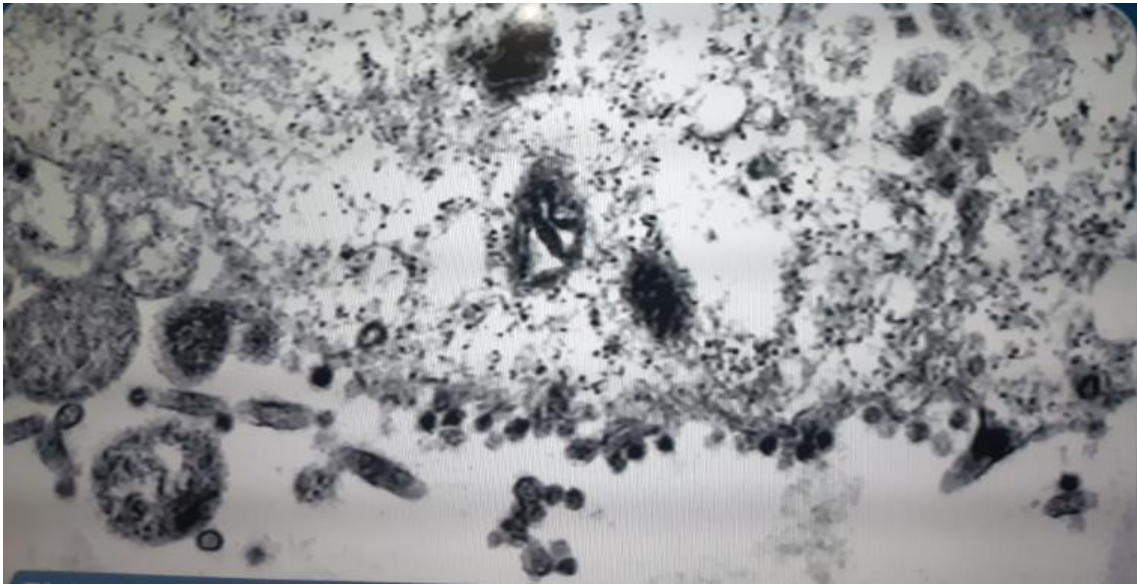
O Jornal israelense The Jerusalem Post publicou um artigo que afirma que o professor Dr. Chen Katz, do Instituto Migal, na Galiléia, está liderando o desenvolvimento de vacinas contra o coronavírus.

“A estrutura científica da vacina é baseada em novo vetor de expressão proteica, que forma e secreta uma proteína solúvel quimérica que entrega o antígeno viral nos tecidos da mucosa por endocitose auto-ativada, fazendo com que o corpo forme anticorpos contra o vírus.” (Chen Katz)

Será uma vacina oral, tornando-a particularmente acessível ao público em geral, diz David Zigdon, CEO da Migal. A vacina será um spray, que ativará a resposta imune da mucosa bucal, fortalecendo o sistema imunológico. Vale ressaltar que o produto não matará o vírus, porém é capaz de evitar que a infecção se torne grave.

Nas figuras a seguir da FIOCRUZ exibidas na REDE GLOBO na data 08 de Abril de 2020 no Programa intitulado "Combate ao Coronavírus", apresentado pelo Jornalista Márcio Gomes, são explicitadas a colonização do vírus na célula humana bem como a ligação aos domínios de proteína na célula hospedeira. Inicialmente, o vírus funde-se à parede da célula através das proteínas "spikes" do envelope externo. Depois da fusão, o vírus penetra na célula e se liga a receptores intracelulares para iniciar os processos de replicação viral. Após esta fase começa a etapa do que se chama de "tempestade de citocinas" que é a resposta anti-inflamatória do sistema de defesa imunológico inato. Por conseguinte, ocorre a produção de muco e sangue, causando, dificuldade de respiração em decorrência de complicações dos alvéolos pulmonares.





Os coronavírus são classificados como uma família na ordem Nidovirales, vírus que se replicam usando um conjunto aninhado de mRNAs. A subfamília de coronavírus é ainda classificada em quatro gêneros: coronavírus alfa, beta, gama e delta. Os coronavírus humanos (HCoVs) estão em dois desses gêneros: coronavírus alfa (HCoV-229E e HCoV-NL63) e coronavírus beta (HCoV-HKU1, HCoV-OC43, coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio [MERS-CoV] e grave coronavírus da síndrome respiratória aguda [SARS-CoV]), diz Kenneth McIntosh, MD.

Os coronavírus são comuns entre aves e mamíferos, com morcegos hospedando a maior variedade de genótipos. Existem cinco sorotipos de coronavírus não-SARS que

foram associados a doenças em humanos: HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1 e um novo coronavírus (MERS-CoV) que surgiu em 2012. (Kenneth McIntosh, MD)

O gênero alphacoronavirus inclui duas espécies de vírus humanos, HCoV-229E e HCoV-NL63. O HCoV-229E, como vários alfacoronavirus animais, utiliza a aminopeptidase N (APN) como seu principal receptor. Por outro lado, o HCoV-NL63, como o SARS-CoV (um betacoronavirus), usa a enzima conversora de angiotensina-2 (ACE-2). (Kenneth McIntosh, MD)

Das espécies humanas não SARS do gênero betacoronavirus, HCoV-OC43 e HCoV-HKU1, têm atividade de hemaglutinina-esterase e provavelmente utilizam resíduos de ácido siálico como receptores. Este gênero também contém vários vírus de morcego, MERS-CoV e SARS-CoV, embora os dois últimos estejam geneticamente um pouco distantes de HCoV-OC43 e HCoV-HKU1. (Kenneth McIntosh, MD)

Os betacoronavirus animais importantes são o vírus da hepatite de camundongo, um modelo de laboratório para hepatite viral e doença desmielinizante do sistema nervoso central, e o coronavírus bovino, um vírus de gado causador de diarreia. (Kenneth McIntosh, MD.)

O gênero gammacoronavirus contém principalmente coronavírus aviários, sendo o mais proeminente o vírus da bronquite infecciosa de galinhas. (Kenneth McIntosh, MD.)

O gênero deltacoronavirus contém coronavírus aviários recentemente descobertos, encontrados em várias espécies de aves canoras. (Kenneth McIntosh, MD.)

Os coronavírus são vírus de RNA de fita simples envelopados, o que significa que seu genoma consiste em uma fita de RNA (em vez de DNA) e que cada partícula viral é envolvida em um "envelope" de proteína, diz Simon Makin.

Esses vírus possuem os maiores genomas de RNA viral conhecidos, com um comprimento de 27 a 32 kb. A membrana derivada do hospedeiro é cravejada com picos de glicoproteínas e envolve o genoma, que é envolto em um nucleocápside que é helicoidal em sua forma relaxada, mas assume uma forma aproximadamente esférica na partícula do vírus. A replicação do RNA viral ocorre no citoplasma hospedeiro por um mecanismo único no qual a RNA polimerase se liga a uma sequência líder e, em seguida, se desconecta e se reconecta em vários locais, permitindo a produção de um conjunto aninhado de moléculas de mRNA com extremidades 3' comuns. De acordo com estudos de Kenneth McIntosh, MD.

O genoma codifica quatro ou cinco proteínas estruturais, S, M, N, HE e E. HCoV-229E, HCoV-NL63 e o coronavírus SARS possuem quatro genes que codificam as proteínas S, M, N e E, respectivamente, enquanto HCoV-OC43 e HCoV-HKU1 também contêm um quinto gene que codifica a proteína HE. (Kenneth McIntosh, MD)

A proteína spike (S) se projeta através do envelope viral e forma os picos característicos na "coroa" do coronavírus. É fortemente glicosilado, provavelmente forma um homotrímero e medeia a ligação e a fusão do receptor com a membrana da célula hospedeira. Os principais antígenos que estimulam o anticorpo neutralizante, bem como os alvos importantes dos linfócitos citotóxicos, estão na proteína S. (Kenneth McIntosh, MD)

A proteína da membrana (M) possui um domínio N-terminal curto que se projeta na superfície externa do envelope e se estende por três vezes, deixando um terminal C longo dentro do envelope. A proteína M desempenha um papel importante na montagem viral. (Kenneth McIntosh, MD)

A proteína nucleocapsídeo (N) se associa ao genoma do RNA para formar o nucleocapsídeo. Pode estar envolvido na regulação da síntese de RNA viral e pode interagir com a proteína M durante o surgimento do vírus. Linfócitos T citotóxicos que reconhecem porções da proteína N foram identificados. (Kenneth McIntosh, MD)

A glicoproteína hemaglutinina-esterase (HE) é encontrada apenas nos betacoronavírus, HCoV-OC43 e HKU1. A porção hemaglutinina se liga ao ácido neuramínico na superfície da célula hospedeira, possivelmente permitindo a adsorção inicial do vírus à membrana. A esterase cliva os grupos acetil a partir do ácido neuramínico. Os genes HE dos coronavírus têm homologia de sequência com a glicoproteína HE da influenza C e podem refletir uma recombinação precoce entre os dois vírus. (Kenneth McIntosh, MD)

A proteína do envelope pequeno (E) deixa seu terminal C dentro do envelope e, em seguida, atravessa o envelope ou se curva e projeta seu terminal N internamente. Sua função é desconhecida, embora, no SARS-CoV, a proteína E, juntamente com M e N, seja necessária para a montagem e liberação adequada do vírus. (Kenneth McIntosh, MD)

Zhao e cols. descobriram que a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) era o receptor da SARS - CoV - 2. No pulmão humano normal, a ACE2 é expressa nas células epiteliais alveolares do tipo I e II. Entre eles, 83% das células alveolares do tipo II têm expressão de ACE2. Os homens tinham um nível mais alto de ACE2 em suas células alveolares do que as mulheres. Os asiáticos têm um nível mais alto de expressão de ACE2 em suas células alveolares do que as populações brancas e afro-americanas. A ligação do SARS - CoV - 2 ao ACE2 causa uma expressão elevada de ACE2, o que pode levar a danos nas células alveolares. Os danos às células alveolares podem, por sua vez, desencadear uma série de reações sistêmicas e até a morte. Eles também confirmaram que os homens asiáticos são mais suscetíveis à infecção por SARS - CoV - 2. Wrapp e cols. descobriram que a capacidade de ligação ao receptor da SARS - CoV - 2 é 10 a 20 vezes mais forte que a da SARS - CoV. (Pengfei Sun, Xiaosheng Lu, Chao Xu, Wenjuan Sun, Bo Pan)

O CR3022, que foi previamente isolado de um paciente com SARS convalescente, é um anticorpo neutralizante que tem como alvo o domínio de ligação ao receptor (RBD) do SARS-CoV. As regiões variável, diversidade e união da cadeia pesada de imunoglobulina (IGHV, IGHD e IGHJ) são codificadas pelos genes da linha germinativa IGHV5-51, IGHD3-10 e IGHJ6, enquanto as regiões variável e de união da cadeia leve são codificadas pelo IGKV4-1 e IGKJ2. Com base na análise IgBlast, o IGHV do CR3022 é 3,1% mutado somaticamente no nível da sequência de nucleotídeos, o que resulta em oito alterações de aminoácidos da sequência da linha germinativa, enquanto o IGKV do CR3022 é 1,3% mutado somaticamente, resultando em três alterações de aminoácidos da sequência da linha germinativa. Um estudo recente mostrou que o CR3022 também pode se ligar ao RBD da SARS-CoV-2. Essa descoberta fornece uma oportunidade para descobrir um epítopo reativo cruzado. Portanto, determinamos a estrutura cristalina do CR3022 com o SARS-CoV-2 RBD com resolução de 3,1 Å. O CR3022 usa cadeias pesadas e leves e todos os seis loops da região determinante da complementaridade (CDR) para interação com o

RBD. A área de superfície enterrada no epítipo é 917 \AA^2 e o reconhecimento de SARS-CoV-2 por CR3022 é amplamente impulsionado por interações hidrofóbicas. Cinco das 11 mutações somáticas são encontradas na região paratópica, implicando sua provável importância no processo de maturação por afinidade. **(Meng Yuan, Nicholas C. Wu, Xueyong Zhu, Chang-Chun D. Lee, Ray TY Então, Huibin Lv, Chris KP Mok, Ian A. Wilson)**

Dos 28 resíduos no epítipo (definidos como resíduos enterrados por CR3022), 24 (86%) são conservados entre SARS-CoV-2 e SARS-CoV. Essa alta conservação de sequência explica a reatividade cruzada do CR3022. No entanto, apesar de ter uma alta conservação dos resíduos do epítipo, o CR3022 Fab se liga ao SARS-CoV RBD ($K_d = 1 \text{ nM}$) com uma afinidade muito maior do que ao SARS-CoV-2 RBD ($K_d = 115 \text{ nM}$). A diferença na afinidade de ligação de CR3022 entre SARS-CoV-2 e SARS-CoV RBDs é provavelmente devida aos resíduos não conservados no epítipo. A diferença mais dramática é um local adicional de N-glicosilação no N370 no SARS-CoV (N357 na numeração SARS-CoV). O sequon N-glicano (NxS / T) surge de uma diferença de aminoácidos no resíduo 372, onde SARS-CoV tem um Thr comparado a Ala em SARS-CoV-2. A análise por espectrometria de massa mostra que um glicano complexo está realmente presente neste local de N-glicosilação no SARS-CoV. Um N-glicano em N370 caberia em um sulco formado entre cadeias pesadas e leves, o que poderia aumentar o contato e, portanto, a afinidade de ligação ao CR3022. Esse resultado também sugere que a diferença na antigenicidade entre os RBDs de SARS-CoV-2 e SARS-CoV pode pelo menos ser parcialmente atribuída ao local de N-glicosilação no resíduo 370. Testamos se CR3022 foi capaz de neutralizar SARS-CoV-2 e SARS-CoV em um ensaio de microneutralização *in vitro*. Embora o CR3022 pudesse neutralizar o SARS-CoV, ele não neutralizou o SARS-CoV-2 na concentração mais alta testada ($400 \mu\text{g} / \text{mL}$). Este resultado de neutralização *in vitro* é consistente com a ligação de afinidade mais baixa de CR3022 para SARS-CoV-2, embora outras explicações sejam possíveis, conforme descrito abaixo. **(Meng Yuan, Nicholas C. Wu, Xueyong Zhu, Chang-Chun D. Lee, Ray TY Então, Huibin Lv, Chris KP Mok, Ian A. Wilson)**

O SARS-CoV-2 usa o mesmo receptor hospedeiro, a enzima de conversão da angiotensina I (ACE2) que o SARS-CoV. Curiosamente, o epítipo de CR3022 não se sobrepõe ao local de ligação à ACE2. O alinhamento estrutural do complexo CR3022-SARS-CoV-2 RBD com o complexo ACE2-SARS-CoV-2 RBD indica ainda que a ligação do CR3022 não entraria em conflito com o ACE2. Essa análise implica que o mecanismo de neutralização do CR3022 para SARS-CoV não depende do bloqueio direto da ligação ao receptor, o que é consistente com a observação de que o CR3022 não compete com o ACE2 pela ligação ao RBD. Ao contrário do CR3022, os anticorpos direcionados ao SARS RBD mais conhecidos competem com o ACE2 pela ligação ao RBD. Os epítipos desses anticorpos são muito diferentes dos de CR3022. De fato, foi demonstrado que o CR3022 pode sinergizar com outros anticorpos direcionados ao RBD para neutralizar o SARS-CoV. Embora o próprio CR3022 não possa neutralizar o SARS-CoV-2 neste ensaio *in vitro*, ainda é preciso determinar se o CR3022 pode sinergizar com outros anticorpos monoclonais direcionados ao RBD do SARS-CoV-2 para neutralização. **(Meng Yuan, Nicholas C. Wu, Xueyong Zhu, Chang-Chun D. Lee, Ray TY Então, Huibin Lv, Chris KP Mok, Ian A. Wilson)**

A estrutura crio-EM recentemente determinada da proteína homotrimérica SARS-CoV-2 S demonstrou que o RBD, como em outros coronavírus, pode sofrer um movimento semelhante a dobradiça para fazer a transição entre "up" ou "para baixo". O receptor do host ACE2 só pode interagir com o RBD quando está na conformação "up",

enquanto a conformação "down" é inacessível ao ACE2. Curiosamente, o epítipo do CR3022 também é acessível apenas quando o RBD está na conformação "para cima". No entanto, mesmo quando um RBD na proteína SARS-CoV-2 S está na conformação "up", a ligação do CR3022 ao RBD ainda pode ser estereoquimicamente impedida. O alinhamento estrutural do complexo CR3022-SARS-CoV-2 RBD com a proteína SARS-CoV-2 S indica que a região variável CR3022 entraria em conflito com o RBD no protômero adjacente se este adotasse uma conformação "descendente". Além disso, o domínio variável CR3022 entraria em conflito com o S2 sob o RBD e a região constante CR3022 entraria em conflito com o domínio N-terminal. Embora em comparação com o SARS-CoV-2, a conformação ascendente do RBD no SARS-CoV tenha um ângulo diédrico maior em relação ao plano horizontal da proteína S, os mesmos confrontos descritos acima existiriam no SARS Proteína S-CoV. **(Meng Yuan, Nicholas C. Wu, Xueyong Zhu, Chang-Chun D. Lee , Ray TY Então, Huibin Lv, Chris KP Mok, Ian A. Wilson)**

Para que o CR3022 se ligue à proteína S, os confrontos descritos acima precisam ser resolvidos. O conflito com o domínio variável CR3022 pode ser parcialmente aliviado quando o RBD alvo em um protômero do trimer e o RBD no protômero adjacente estão ambos na conformação "up". De notar, a proteína SARS-CoV S com dois RBDs na conformação "up" foi observada em estudos crio-EM. No entanto, ainda existem conflitos no domínio N-terminal (NTD) e S2 na configuração de dois "up". A modelagem estrutural adicional mostra que todos os confrontos podem ser evitados com uma leve rotação do RBD alvo na configuração de duplo "up". É provável que essa alteração conformacional seja fisiológica relevante, uma vez que o CR3022 pode neutralizar o SARS-CoV. Além disso, nosso experimento ELISA demonstrou que o CR3022 é capaz de interagir com o vírus SARS-CoV-2. Enquanto os sinais de ligação de CR3022 e m396, que é um anticorpo específico para SARS-CoV ao vírus SARS-CoV, foram comparáveis no ELISA (valor de $p > 0,05$, bicaudal) teste t), CR3022 teve um sinal de ligação significativamente maior em comparação com m396 ao vírus SARS-CoV-2 (valor $p = 0,003$, teste t bicaudal), embora menor que o SARS CoV , consistente com a sua ligação relativa ao RBD. **(Meng Yuan, Nicholas C. Wu, Xueyong Zhu, Chang-Chun D. Lee , Ray TY Então, Huibin Lv, Chris KP Mok, Ian A. Wilson)**

A maioria dos vírus entra nas células através da endocitose mediada por receptor. O receptor que 2019-nCoV usa para infectar células pulmonares pode ser ACE2, uma proteína da superfície celular em células dos rins, vasos sanguíneos, coração e, principalmente, células epiteliais alveolares AT2 pulmonar. Essas células AT2 são particularmente propensas a infecções virais. Um dos reguladores conhecidos da endocitose é a proteína quinase 1 associada ao AP2 (AAK1). A interrupção do AAK1 pode, por sua vez, interromper a passagem do vírus para as células e também a montagem intracelular das partículas do vírus. (Peter Richardson, Ivan Griffin, Catherine Tucker, Dan Smith, Olly Oechsle, Anne Phelan, et al.)

<https://science.sciencemag.org/content/early/2020/04/02/science.abb7269.full>

(Meng Yuan, Nicholas C. Wu, Xueyong Zhu, Chang-Chun D. Lee , Ray TY Então, Huibin Lv, Chris KP Mok, Ian A. Wilson)

https://www.uptodate.com/contents/coronaviruses?search=Fisiopatologia%20do%20COVID%2019&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4

Kenneth McIntosh, MD

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25722>

(Pengfei Sun, Xiaosheng Lu, Chao Xu, Wenjuan Sun, Bo Pan)

<https://www.scientificamerican.com/article/how-coronaviruses-cause-infection-from-colds-to-deadly-pneumonia1/>

Simon Makin

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30304-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30304-4/fulltext)

Peter Richardson, Ivan Griffin, Catherine Tucker, Dan Smith, Olly Oechsle, Anne Phelan, et al

Revisão bibliográfica – Medicamentos

O tratamento para o COVID-19 ainda é desafio para os médicos. Porém, não se pode esperar o paciente morrer para tomar uma conduta.

Um estudo realizado em Shenzhen – China, no Hospital Terceiro Povo Shenzhe, no período de 20 de janeiro a 25 de março de 2020, demonstrou resultados positivos quanto a transfusão de plasma convalescente. “Nesta série preliminar de casos não controlados de 5 pacientes gravemente doentes com COVID-19 e SDRA, a administração de plasma convalescente contendo anticorpos neutralizantes foi seguida por uma melhora em sua condição clínica. O tamanho limitado da amostra e o desenho do estudo impedem uma afirmação definitiva sobre a eficácia potencial desse tratamento, e essas observações requerem avaliação em ensaios clínicos.” Diz Chenguang Shen, PhD¹; Zhaoqin Wang, PhD¹; Frang Zhao, PhD.

“A Anvisa reforça, sem prejuízo ao objeivo primeiro que é o combate à Covid-19 e a recuperação dos pacientes, a importância de que estes procedimentos com plasma convalescente para Covid-19 sejam realizados, sempre que possível, sob processos de ensaios clínicos (intervencionais ou observacionais), devidamente controlados, de maneira que o Brasil possa contribuir para os dados que busquem a comprovação científica deste produto.” (NOTA TÉCNICA Nº 19/2020/SEI/GSTCO/DIRE1/ANVISA 03/04/2020)

Outro estudo feito, sugere interromper o processo de endocitose com Baricitinibe. “Um dos seis medicamentos de alta afinidade para ligação ao AAK1 foi o inibidor da janus quinase baricitinibe, que também se liga à quinase associada à ciclina G, outro regulador da endocitose. Como a concentração plasmática de baricitinibe na dosagem terapêutica (2 mg ou 4 mg uma vez ao dia) é suficiente para inibir o AAK1, sugerimos que ele possa ser testado, usando uma população de pacientes apropriada com doença respiratória aguda 2019-nCoV, para reduzir tanto a entrada viral e inflamação nos pacientes, utilizando parâmetros como o escore MuLBSTA, um modelo de alerta precoce para prever a mortalidade na pneumonia viral.” (Peter Richardson, Ivan Griffin, Catherine Tucker, Dan Smith, Olly Oechsle, Anne Phelan, et al)

Agora é importante falar sobre a Hidroxicloroquina e Cloroquina. “Além de um papel na modulação imune, o Hidroxicloroquina (HCQ) e o Cloroquina (CQ) inibem a ligação ao receptor e a fusão da membrana, duas etapas principais que são necessárias para a entrada de células pelos coronavírus. Demonstrou-se que o CQ exerce um efeito antiviral durante as condições pré e pós-infecção, interferindo na glicosilação da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) (receptor celular de SARS-CoV) e bloqueando a

fusão do vírus com a célula hospedeira. A glicosilação terminal diminuída de ACE2 pode reduzir a eficiência de ligação entre ACE2 em células hospedeiras e a proteína de pico de SARS-CoV. Assim, a ligação do vírus aos receptores nas células é impedida e a infecção é conseqüentemente evitada. Uma vez que o HCQ e o CQ entram na célula, ambos são concentrados em organelas com pH baixo, como endossomas, vesículas de Golgi e lisossomos. Como o vírus utiliza endossomos como mecanismo de entrada celular, o aumento do pH dos endossomos através do tratamento com CQ exerce uma influência negativa no processo de fusão do vírus e do endossomo. As proteases lisossômicas ativam o processo de fusão entre o hospedeiro e as membranas virais, clivando as proteínas de pico de superfície do coronavírus. Aumentar o pH do lisossomo impede a atividade da protease, de modo que esse processo de fusão seja interrompido. Sem o pH necessário para o endossoma e o lisossomo executarem a função de clivagem, a replicação e a infecção pelo coronavírus são bloqueadas. Inibição da disseminação de SARS-CoV foi observada em células tratadas com CQ antes ou após a infecção, sugerindo vantagens profiláticas e terapêuticas da CQ no combate à SARS-CoV. Dado que o HCQ demonstra mecanismos moleculares semelhantes aos da CQ, é altamente provável que o HCQ tenha desempenho semelhante em termos de prevenção precoce e progressão da doença. Novamente, isso requer cuidadoso teste *in vitro* e *in vivo*. ([Dan Zhou](#), [Sheng-Ming Dai](#), [Qiang Tong](#))

Ainda sobre a hidroxicloroquina, um estudo feito pelo Instituto Hospital Universitário de Infecção do Mediterrâneo, em Marselha, associou a hidroxicloroquina à azitromicina, e obtiveram bons resultados. “Ao comparar o efeito do tratamento com hidroxicloroquina como uma única droga e o efeito da hidroxicloroquina e azitromicina em combinação, a proporção de pacientes que tiveram resultados negativos de PCR em amostras nasofaríngeas foi significativamente diferente entre os dois grupos nos dias 3-4-5 e 6 pós -inclusão. No dia 6 após a inclusão, 100% dos pacientes tratados com combinação de hidroxicloroquina e azitromicina foram curados virologicamente, comparados com 57,1% em pacientes tratados apenas com hidroxicloroquina e 12,5% no grupo controle ($p < 0,001$). O efeito do medicamento foi significativamente maior em pacientes com sintomas de ITRI e ITRI, em comparação com pacientes assintomáticos com $p < 0,05$ (dados não mostrados).” (Philippe Gautret, Jean-Christophe Lagier, Philippe Parola, Van Thuan Hoang)

Em relação à cloroquina, o artigo “Novas idéias sobre os efeitos antivirais da cloroquina contra o coronavírus: o que esperar do COVID-19?”, pontuou os mecanismos de ação da cloroquina e conclui que: “Os múltiplos mecanismos moleculares pelos quais a cloroquina pode alcançar tais resultados ainda precisam ser mais explorados. Como o SARS-CoV-2 foi encontrado há alguns dias, utilizava o mesmo receptor da superfície celular ACE2 (expresso no pulmão, coração, rim e intestino) que o SARS-CoV-1, pode-se supor que a cloroquina também interfira na glicosilação do receptor ACE2, impedindo assim a ligação de SARS-CoV-2 às células alvo. Wang e Cheng relataram que SARS-CoV e MERS-CoV regulam positivamente a expressão de ACE2 no tecido pulmonar, um processo que pode acelerar sua replicação e disseminação. Embora a ligação do SARS-CoV aos ácidos siálicos não tenha sido relatada até o momento (espera-se que a adaptação do *Betacoronavirus* ao homem envolva perda progressiva da atividade da lectina hemaglutinina-esterase), se o SARS-CoV-2, como outros coronavírus, tiver como alvo ácidos siálicos em alguns subtipos celulares, essa interação será afetada pelo tratamento com cloroquina. Atualmente, dados preliminares indicam que a cloroquina interfere com as tentativas de SARS-CoV-2 de acidificar os lisossomos e, presumivelmente, inibe as catepsinas, que exigem um pH baixo para a clivagem ideal da proteína spike SARS-CoV-2, um pré-requisito para a formação de o

autofagossomo. Obviamente, pode-se supor que a diafonia molecular SARS-CoV-2 com sua célula-alvo possa ser alterada pela cloroquina através da inibição de quinases como MAPK. A cloroquina também pode interferir no processamento proteolítico da proteína M e alterar o conjunto e o brotamento do virião. Finalmente, na doença de COVID-19, esse medicamento pode atuar indiretamente, reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e / ou ativando o CD8⁺ anti-SARS-CoV-2 Células T. (Christian A. Devaux ^{um b c} Jean-Marc Rolain ^{um c} Philippe Colson ^{um c} Didier Raoult ^{um c})

M. Wang, R. Cao, L. Zhang, X. Yang, J. Liu, M. Xu, *et al.* fizeram um estudo sobre a cloroquina e a remdesivir. “Nossos resultados revelam que o remdesivir e a cloroquina são altamente eficazes no controle da infecção por 2019-nCoV *in vitro*. Como esses compostos foram usados em pacientes humanos com histórico de segurança e mostraram-se eficazes contra várias doenças, sugerimos que eles sejam avaliados em pacientes humanos que sofrem da nova doença por coronavírus.”

“O COVID-19 tem o mesmo receptor viral ACE2 que o SRAS-Cov. Órgãos que expressam altamente ACE2 podem ser órgãos-alvo do COVID-19. Os resultados do estudo mostraram que, além da extensa consolidação dos pulmões, os pacientes com SARS também sofriam de vasculite sistêmica e inflamação de vários órgãos, como coração, rins, fígado e glândulas supra-renais. Além disso, o paciente também sofreu necrose maciça de tecido linfático esplênico e necrose local de linfonodos. Os investigadores acreditam que, pulmão, órgão imune e pequenos vasos sanguíneos sistêmicos são os principais objetivos dos ataques de vírus SARS, dificuldade respiratória, diminuição da função imune é a principal causa de morte em pacientes.” (Sun Meili, Yang Jianmin, Sun Yuping, Su Guohai)

“A ativação da via de sinalização ACE2 / Ang (1-7) / Mas ou a inibição da via ACE / Ang II / AT1R podem ser tratamentos importantes para o tratamento de novas pneumonias coronárias. Estudos mostraram que, após SARS-CoV e camundongos infectados, a ACE2 nos pulmões dos camundongos diminuiu significativamente. A deficiência de ECA2 causou uma redução significativa na quantidade de infecção pelo vírus da SARS no pulmão. O aumento da ACE2 exógena não é a estratégia de tratamento preferida contra a pneumonia neocoronária, enquanto aumenta a Ang (1-7) exógena ou a ativação dos receptores Mas, ou inibidores da via da ECA / Ang II / AT1R, como preparações de IECA como Cato Puli, enalapril, etc. e inibidores de AT1R, como losartan, valsartan, etc., podem ser tratamentos eficazes para novas pneumonias coronárias. Embora as experiências com animais tenham demonstrado que o uso de Olmesartan ou Telmisartan no tratamento da hipertensão ou lesão vascular reverteu a expressão da ECA2, mas não excedeu o nível normal de expressão da ACE2 no organismo. Isso indica que a recuperação da expressão da ACE2 após a administração do medicamento pode estar relacionada à regressão da inflamação celular e recuperação funcional. A expressão de ECA2 em crianças e jovens é significativamente maior que a de idosos, enquanto a expressão de mulheres idosas é maior que a de pacientes idosos do sexo masculino. Pacientes graves com infecção por SARS-CoV estão concentrados em pacientes jovens e de meia idade, enquanto as infecções graves por COVID-19 são caracterizadas por muitos pacientes idosos, principalmente por pacientes idosos do sexo masculino. Portanto, o nível de expressão da ACE2 não é a chave para a gravidade da infecção por COVID-19. A resposta imune do organismo e a quantidade de infecção viral podem afetar a gravidade da infecção por COVID-19.” (Sun Meili, Yang Jianmin, Sun Yuping, Su Guohai)

“Não apenas no sistema respiratório, os efeitos anti-inflamatórios dos inibidores do sistema RAS no sistema cardiovascular, rim, fígado, sistema nervoso central, sistema endócrino etc. foram confirmados. Os inibidores de IECA e AT1R são inibidores clínicos comuns do sistema RAS, baratos e fáceis de obter, sendo amplamente utilizados no

tratamento da hipertensão, nefropatia diabética e insuficiência cardíaca congestiva. A análise retrospectiva mostra que os inibidores de IECA e AT1R também podem reduzir a incidência de pneumonia por radiação.” (Sun Meili, Yang Jianmin, Sun Yuping, Su Guohai)

“Em resumo, acreditamos que para pacientes com infecção por COVID-19, o uso de inibidores de IECA e AT1R pode ser considerado sob a condição de monitoramento rigoroso da pressão arterial, o que provavelmente é uma maneira eficaz de reduzir o dano de pacientes infectados por COVID-19; No caso da pressão arterial, a aplicação de inibidores da ECA e AT1R em pacientes com infecção por COVID-19 pode reduzir a inflamação nos pulmões e a mortalidade dos pacientes.” (Sun Meili, Yang Jianmin, Sun Yuping, Su Guohai)

Um estudo feito por Jaegyun Lim, Seunghyun Jeon, Hyun-Young Shin, Moon Jung Kim, Yu Min Seong com o Lopinavir e Ritonavir teve resultados positivos. “Quando lopinavir / ritonavir foi usado, encontramos cargas virais reduzidas e melhora dos sintomas clínicos durante o tratamento. Portanto, o lopinavir / ritonavir pode ser recomendado para grupos de risco relativamente alto de pneumonia por COVID-19 (pacientes idosos ou pacientes com doenças subjacentes) desde o estágio inicial. Mas precisamos de mais evidências para provar a eficácia clínica do lopinavir / ritonavir com base em ensaios clínicos bem controlados.”

Porém, um estudo feito no Hospital Jin Yin-Tan, Wuhan, Província de Hubei, China, não observou nenhum benefício com o uso do Lopinavir e Ritonavir. “Descobrimos que o tratamento com lopinavir – ritonavir não acelerou significativamente a melhora clínica, reduziu a mortalidade ou diminuiu a detectabilidade do RNA viral da garganta em pacientes com Covid-19 grave.”

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763983?resultClick=1>

Shen C, Wang Z, Zhao F e outros. Tratamento de 5 pacientes criticamente enfermos com COVID-19 com plasma convalescente. *JAMA*. Publicado online em 27 de março de 2020. doi: 10.1001 / jama.2020.4783

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/4340788/Nota+Te%C2%B4cnica+Anvisa+Uso+Plasma+Convalescente+COVID+19.pdf/2d0db2be-482a-47e3-91c4-0b835e86eabb>

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30304-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30304-4/fulltext)

(Peter Richardson, Ivan Griffin, Catherine Tucker, Dan Smith, Olly Oechsle, Anne Phelan, et al)

<https://academic.oup.com/jac/advance-article/doi/10.1093/jac/dkaa114/5810487>

(Dan Zhou , Sheng-Ming Dai, Qiang Tong)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996>

Philippe Gautret, Jean-Christophe Lagier, Philippe Parola, Van Thuan Hoang

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300881>

Christian A. Devaux, Jean-Marc Rolain, Philippe Colson, Didier Raoult

<http://rs.yiigle.com/yufabiao/1181342.htm>

Sun Meili, Yang Jianmin, Sun Yuping, Su Guohai

<https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0?fbclid=IwAR3c5iy9h65X1cnkrL6i6fJcWwi0ygN1Ltl67SkcgREM4DyxxAcPauRuf5w>

Manli Wang , Ruiyuan Cao , Leike Zhang , Xinglou Yang , Jia Liu , Mingyue Xu , Zhengli Shi , Zhihong Hu , Wu Zhong, Gengfu Xiao

<https://www.jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2020.35.e79>

Jaegyun Lim , Seunghyun Jeon, Hyun-Young Shin, Moon Jung Kim, Yu Min Seong, Wang Jun Lee, Kang-Won Choe, Yu Min Kang , Baekseung Lee, e Sang-Joon Park

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001282>

Bin Cao, MD, Yeming Wang, MD, Danning Wen, MD, Wen Liu, MS, Jingli Wang, MD, Guohui Fan, MS, Lianguo Ruan, MD, Bin Song, MD, Yanping Cai, MD, Ming Wei, MD, Xingwang Li, MD, Jiaan Xia, MD, et al.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA E JORNALÍSTICA- ESTUDOS PARA TRATAMENTO DO COVID-19

ESTUDOS MÉDICOS SOBRE a Covid-19 estão sendo publicados em ritmo vertiginoso, muitas vezes gerando confusão sobre assuntos simples, como quais analgésicos tomar ou como cuidar de familiares doentes em casa.

Em busca de orientação, a **National Geographic** consultou médicos e pesquisadores líderes nos Estados Unidos e no Canadá para obter recomendações sobre cuidados em casa, bem como sobre quando procurar atendimento médico.

[Como tratar uma febre](#)

A boa notícia é que aproximadamente 80% de todos os casos de Covid-19 exibem apenas sintomas leves a moderados que não requerem hospitalização. Os médicos recomendam que esses pacientes se mantenham em isolamento, permaneçam hidratados, se alimentem bem e amenizem seus sintomas da melhor maneira possível.

Para cuidar da febre associada a muitas doenças, incluindo a Covid-19, os médicos sugerem tomar paracetamol antes de ibuprofeno. Se a febre persistir, os pacientes devem considerar a possibilidade de passar a tomar ibuprofeno, diz [Julie Autmizguine](#), especialista em doenças infecciosas pediátricas no CHU Sainte-Justine em Montreal, no Canadá.

Ela e outros médicos expressam essa preferência porque o ibuprofeno e medicamentos relacionados — denominados AINEs — podem ter efeitos colaterais prejudiciais, incluindo lesões nos rins, úlceras estomacais e sangramento gastrointestinal.

No entanto esse aviso não significa que o ibuprofeno e os AINEs sejam responsáveis por piorar o estado de saúde provocado pelo coronavírus, como sugerido pelas notícias que viralizaram na semana passada depois que o Ministério da Saúde francês afirmou que os medicamentos devem ser evitados durante tratamento da Covid-19.

“Não é de meu conhecimento que os AINEs representem um problema grave para essa doença ou para qualquer coronavírus”, diz [Stanley Perlman](#), especialista em coronavírus, pediatra e imunologista da Faculdade de Medicina Carver, da Universidade de Iowa.

O paracetamol também traz riscos e as pessoas devem tomá-lo apenas se não forem alérgicas ou se não tiverem problemas hepáticos. O medicamento é seguro a uma dose diária total de até 3 mil miligramas, mas ultrapassar esse limite máximo diário pode causar risco de lesão hepática ou algo mais grave.

“A superdosagem de paracetamol é a causa mais comum de insuficiência hepática aguda nos Estados Unidos”, afirma [José Manautou](#), toxicologista da Faculdade de Farmácia, da Universidade de Connecticut.

As pessoas devem observar todos os medicamentos que estão tomando, pois remédios vendidos sem prescrição médica para tratamento de sintomas gripais e alguns auxiliares do sono geralmente contêm paracetamol. É necessário também evitar o consumo de álcool durante o uso de paracetamol. O fígado depende da mesma substância — glutathione — para moderar o potencial tóxico [do álcool e do paracetamol](#). Se você consumir muito de ambos, pode causar acúmulo de toxinas no organismo.

[E a cloroquina e a azitromicina?](#)

As equipes médicas estão trabalhando incansavelmente para encontrar o melhor tratamento para a Covid-19 e, na última semana, o presidente dos Estados Unidos, Donald Trump, [se juntou à essa luta](#), manifestando seu apoio a dois medicamentos que existem há décadas — o antibiótico azitromicina e uma versão do fármaco antimalárico cloroquina.

Na verdade, a Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos, a FDA, não aprovou a hidroxicloroquina — indicada com mais frequência para tratar artrite reumatoide e lúpus — para tratar a Covid-19, embora [tenha aprovado um teste](#) em combinação com a azitromicina que agora está previsto para ser realizado em Nova York. Enquanto isso, autoridades de saúde de todo o mundo, incluindo [Anthony](#)

[Fauci](#), chefe do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas dos Estados Unidos, estão pedindo cautela com os medicamentos.

“Muitas das coisas que se ouve por aí são o que eu chamo de relatos anedóticos”, disse Fauci em uma coletiva de imprensa. “Meu trabalho é provar, sem dúvida, que, além de um medicamento ser seguro, ele de fato funciona.”

A história da cloroquina começou com vários pequenos estudos realizados na [China](#) e na [França](#) — ambos insuficientes e que estão oferecendo poucas lições para os pacientes em geral. Os resultados da França se baseiam em apenas 36 pessoas e se concentram na carga viral dos pacientes ou na quantidade de vírus no corpo. De fato, os únicos pacientes que morreram ou foram enviados para tratamento intensivo no estudo francês haviam tomado hidroxicloroquina.

“Não temos dados de ensaios clínicos randomizados e controlados que nos mostrem como a cloroquina funciona em pessoas reais”, diz [Annie Luetkemeyer](#), especialista em HIV e doenças infecciosas do Departamento de Medicina da Universidade da Califórnia, em São Francisco.

A automedicação com hidroxicloroquina e azitromicina também pode trazer riscos, pois os dois medicamentos [podem causar estresse ao coração e aumentar o risco de arritmia](#). Na segunda-feira, o presidente prometeu enviar à Nova York milhares de doses do combo para um estudo da FDA, pouco depois de um hospital no Arizona ter [relatado](#) que um de seus pacientes morreu após se automedicar com fosfato de cloroquina, uma forma da substância usada para limpar aquários. As autoridades de saúde da Nigéria [relataram dois casos de superdosagem de cloroquina](#) no fim de semana.

“A última coisa que queremos agora é inundar nossos departamentos de emergência com pacientes que acreditam ter encontrado uma solução vaga e arriscada, e que ainda pode ser comprometedora à saúde”, disse Daniel Brooks, diretor médico do Centro Banner de Informações sobre Drogas e Substâncias Tóxicas, em Phoenix, [em um comunicado](#).

Medicamentos para hipertensão são seguros?

Os inibidores da ECA, [medicamentos amplamente utilizados no tratamento da hipertensão](#), também foram alvo de críticas durante a crise da Covid-19, com alguns relatos sugerindo que os pacientes interrompam o uso desses medicamentos se desenvolverem sintomas.

Em uma série de cartas publicadas nos periódicos *British Medical Journal*, *Nature Reviews Cardiology* e *The Lancet Respiratory Medicine*, os pesquisadores levantaram questões sobre o fato de os inibidores da ECA poderem contribuir para estabelecer infecções por coronavírus nos pulmões das pessoas. A preocupação decorre do fato de que o SARS e o novo coronavírus entram nas células, agarrando-se a uma proteína chamada enzima conversora de angiotensina 2, ou ECA2. A proteína é abundante nas superfícies das células do coração e dos pulmões, onde ajuda a regular um hormônio que afeta a constrição da pressão arterial.

Uma consequência dos inibidores da ECA é que eles podem levar as células a produzirem mais ECA2. Um estudo de 2005 [encontrou evidências de tal aumento em camundongos](#), e [um estudo de 2015 em humanos](#) encontrou níveis maiores de ECA2 na urina de pacientes que estavam tomando um medicamento relacionado aos inibidores da ECA.

Mas não há evidências atuais de que os inibidores da ECA piorem o estado de saúde causado pela Covid-19 em humanos, de acordo com [a Associação Norte-Americana do Coração, o Conselho de Hipertensão da Sociedade Europeia de Cardiologia](#) e uma análise de 20 de março [publicada no periódico European Heart Journal](#). O principal conselho dos médicos é que, se lhe foi prescrita uma medicação, continue tomando-a até que o seu médico recomende o contrário.

“Não devemos iniciar nem interromper esses medicamentos até obtermos mais informações”, diz Luetkemeyer.

Pessoas com hipertensão e doenças cardíacas parecem estar em maior risco de serem afetadas pela Covid-19, mas isso provavelmente tem mais a ver com as doenças pré-existentes. Além disso, os inibidores da ECA podem ter propriedades anti-inflamatórias, o que pode ajudar os pulmões dos pacientes com Covid-19 a combaterem melhor a infecção.

“Esse seria um estudo fundamental para comparar pessoas com pressão alta que tomam ou não esses medicamentos, para ver se há alguma diferença”, diz Perlman. “Mas seria muito difícil de se concretizar e provavelmente muito difícil de justificar do ponto de vista ético.”

Quando procurar atendimento médico

“Sem dúvidas, se apresentar sintomas respiratórios sérios ou algo problemático, é necessário que procure atendimento de emergência”, recomenda [Purvi Parikh](#), especialista em alergias e doenças infecciosas da NYU Langone, em Nova York. Se optar por procurar ajuda em um hospital local, veja um exemplo do que pode esperar. No hospital referência do Sistema de Saúde Inova, em Fairfax, Virgínia, a equipe montou uma unidade provisória no lado externo para separar as pessoas que relatam doenças respiratórias daquelas com outras doenças. Os dois grupos são atendidos em diferentes partes da sala de espera, separados por pelo menos 1,8 metros.

Devido à escassez de testes nos Estados Unidos, os médicos do Inova e de outros hospitais dizem que, se as pessoas chegarem com sintomas leves, esses pacientes devem presumir que estão com Covid-19 e devem se colocar em quarentena para evitar sobrecarregar [os cerca de 920 mil leitos do país para os quais há equipes médicas disponíveis](#).

Para aqueles que chegam com sintomas graves, como dificuldade para respirar, os profissionais de saúde começam concentrando-se nos níveis de oxigênio do paciente, pressão arterial e quantidade de líquido nos pulmões — tudo para manter a condição estável. Eles também tentam controlar a febre, que pode causar desconforto [e levar a danos celulares](#).

Os casos mais graves de Covid-19 exigem o uso de um ventilador mecânico por mais de uma semana. Esse dispositivo circula o ar nos pulmões do paciente. É por isso que as autoridades de saúde estão tão preocupadas com [uma possível escassez de ventiladores](#). A Society of Critical Care Medicine afirmou que [existem até 200 mil ventiladores nos hospitais dos Estados Unidos](#), mas alguns são mais antigos e podem não tratar efetivamente a Covid-19. Enquanto isso, [uma estimativa aproximada](#) sugere que mais de 900 mil americanos podem contrair Covid-19 e necessitar de um ventilador. Os piores casos de Covid-19 podem resultar na chamada [síndrome do desconforto respiratório agudo \(SDRA\)](#), uma lesão pulmonar séria que pode ser causada por diversos tipos de infecções graves. Os hospitais têm métodos bem definidos para tratar a SDRA. Os pacientes devem ser colocados de bruços para melhorar a capacidade de ventilação dos pulmões e não receber muitos líquidos. Além disso, os ventiladores dos pacientes com SDRA devem ser ajustados para circular menos ar, minimizando o estresse nos alvéolos, as minúsculas subcâmaras dos pulmões.

Dentro dos quartos do hospital, a equipe toma medidas para minimizar o uso de equipamentos que possam liberar gotículas respiratórias, como dispositivos para oferta de oxigênio, que injetam ar nos pulmões. Outros hospitais estão tomando cuidado extra com dispositivos chamados nebulizadores, que convertem medicamentos líquidos em névoas respiráveis, já que essas névoas podem liberar o SARS-CoV-2 no ar.

Medicamentos mais promissores?

Pesquisadores e médicos de todo o mundo estão correndo para testar se diversos medicamentos pré-existentes podem ser utilizados na luta contra a Covid-19. Os médicos entrevistados pela National Geographic expressaram maior esperança em relação ao remdesivir, um medicamento antiviral desenvolvido pela Gilead Sciences.

“O único em que eu apostaria seria o remdesivir”, diz Perlman.

O medicamento funciona imitando um componente básico do RNA viral, impedindo o vírus de se multiplicar. Um estudo chinês amplamente divulgado, [publicado em 4 de fevereiro na revista científica *Cell Research*](#), relatou que o remdesivir interrompeu a replicação do SARS-CoV-2 em laboratório. Mas o medicamento ainda é experimental e esteve relacionado a experiências negativas no passado. O remdesivir foi desenvolvido originalmente para combater o ebola, mas [seus ensaios clínicos em humanos](#) não tiveram sucesso.

Independentemente disso, encontrar um tratamento viável requer ensaios clínicos rigorosamente controlados, realizados em humanos, o que levará tempo. “Resumindo, teria sido bom se tivéssemos canalizado mais esforços no desenvolvimento de medicamentos capazes de combater o coronavírus”, acrescenta Perlman. “É fácil dizer isso agora, [mas] há cinco meses não era tão fácil.”

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Crescimento exponencial e curva epidêmica: entenda os principais conceitos matemáticos que explicam a pandemia de coronavírus

Veja como a matemática ajuda a entender como se comportam as novas transmissões ao longo do tempo.

Por Laís Modelli e Lara Pinheiro, G1



Número de casos do novo coronavírus acelera a uma taxa exponencial, diz OMS

Enquanto cientistas correm contra o tempo para desenvolver tratamentos e vacina contra o coronavírus (Sars-CoV-2), matemáticos simulam cenários com impactos da pandemia.

Uma das projeções mais recentes a ganhar destaque foi um estudo liderado pelo Imperial College de Londres. Ele [estimou que o Brasil pode ter mais de 1 milhão de mortes por Covid-19](#) e cerca de 187 milhões de infectados em 2020 se não houver nenhuma estratégia de isolamento social e de enfrentamento do surto. Mas como são feitos esses cálculos?

Segundo o professor de matemática e autor de material didático Ricardo Suzuki, é possível fazer essas estimativas porque **epidemias seguem um padrão matemático chamado função exponencial**, usada para representar fenômenos que se multiplicam muito rapidamente ao longo do tempo.

"Na função exponencial, você vai multiplicando o número por ele mesmo. Nessa função, temos o crescimento exponencial, em que o valor inicial de um evento vai sendo multiplicado por um mesmo número a cada período de tempo", explica Suzuki.

O professor dá como exemplo um cenário de uma epidemia em que o número de novos casos dobra a cada 3 dias.

"No primeiro dia você tem 1 caso; no terceiro dia terá 2 casos. Levou três dias para dobrar o valor inicial. No sexto dia serão 4 casos, no nono dia serão 16, e assim por diante."

Ele compara: "No começo da função exponencial, o crescimento parece pequeno, se assemelha com uma função linear".

Diferentemente da exponencial, **na função linear o número anterior é somado – e não multiplicado**. Por isso, o crescimento linear é representado no gráfico por uma reta; já o crescimento exponencial é uma curva acentuada. "Ao longo do tempo, o crescimento exponencial atinge valores exorbitantes", diz Suzuki, que é professor de matemática e autor do material didático do Sistema de Ensino PH.

No caso de um surto como o do coronavírus, o cenário é assustador, já que **o número de infectados do dia anterior é sempre muito menor que o atual**.

O aumento exponencial de novos casos em **uma epidemia é apenas uma fase de um ciclo de três etapas**. Essas etapas formam o conceito matemático da **curva epidêmica**, que torna possível prever o ritmo do aumento de casos, o pico das transmissões e o decaimento delas.

No estágio atual da pandemia do coronavírus, a maioria dos países do mundo e o Brasil estão na fase do crescimento exponencial, em que todos os dias são registrados números maiores de novos casos que na véspera.

Veja abaixo como é feito o cálculo das epidemias:

Entenda o crescimento exponencial nas epidemias

O físico Silas Poloni, no Instituto de Física Teórica da Universidade Estadual Paulista (Unesp), explica que dizer que uma doença cresce exponencialmente **significa na prática que "cada infectado é capaz de infectar mais de uma pessoa ao mesmo tempo"**.

Por isso, segundo o físico Vitor Sudbrack, também da Unesp, quanto mais doentes por Covid-19 existirem, mais pessoas irão adoecer pelo vírus, já que o "crescimento exponencial é aquele em que, quanto mais se tem [infectados], mais se cresce [o número de contaminados]".

Sudbrack e Poloni são membros do Observatório Covid 19 BR, um site colaborativo feito por pesquisadores de diversas universidades brasileiras para observar os dados da pandemia de coronavírus.

De acordo com Suzuki, o problema do crescimento exponencial é que ele pode acelerar de forma imprevisível, uma vez que "não temos controle sobre o valor da base [o número que vai ser multiplicado com o passar do tempo] dessa função". É o que tem acontecido com o crescimento dos casos de coronavírus no mundo.

A Organização Mundial da Saúde ([OMS](#)) já alertou para o aumento da velocidade do crescimento:

- **os primeiros 100 mil casos** de Covid-19 foram registrados **em 67 dias**
- mas foram necessários **apenas mais 11 dias para dobrar** e atingir 200 mil casos
- outros **quatro dias para chegar a 300 mil casos**

- e somente mais [dois dias para somar 100 mil novos casos](#) – superando a marca de **meio milhão de infectados**

Entenda as etapas da curva epidêmica

"As pessoas acham que matemática é trabalhar com números, mas na verdade é trabalhar com padrões", afirma Sudbrack, da Unesp. "Conseguimos calcular epidemias porque elas, em todos os lugares, seguem um padrão matemático semelhante, chamado de curva epidêmica."

Antes de entender o que é essa curva, é preciso entender o ciclo que uma epidemia segue, ou seja, a evolução dela ao longo do tempo.

O ciclo epidêmico é formado por três fases, que juntas formam uma "onda da epidemia":

1. **Crescimento exponencial** – representado pelo crescimento vertiginoso do número de novos casos de infecção
2. **Saturação** – ocorre quando a epidemia alcança um pico de casos
3. **Decaimento exponencial** – estágio em que a quantidade de pessoas que se recuperam da doença é maior que a de novas infectadas

O padrão da curva epidêmica é justamente a onda no gráfico (*veja abaixo*). Ela representa o número de novos casos ao longo do tempo.

- Quanto maior o número de novos casos em um menor intervalo de tempo, mais acentuada a curva.
- Quanto menor o número de novos casos em um maior intervalo de tempo, menos acentuada a curva.

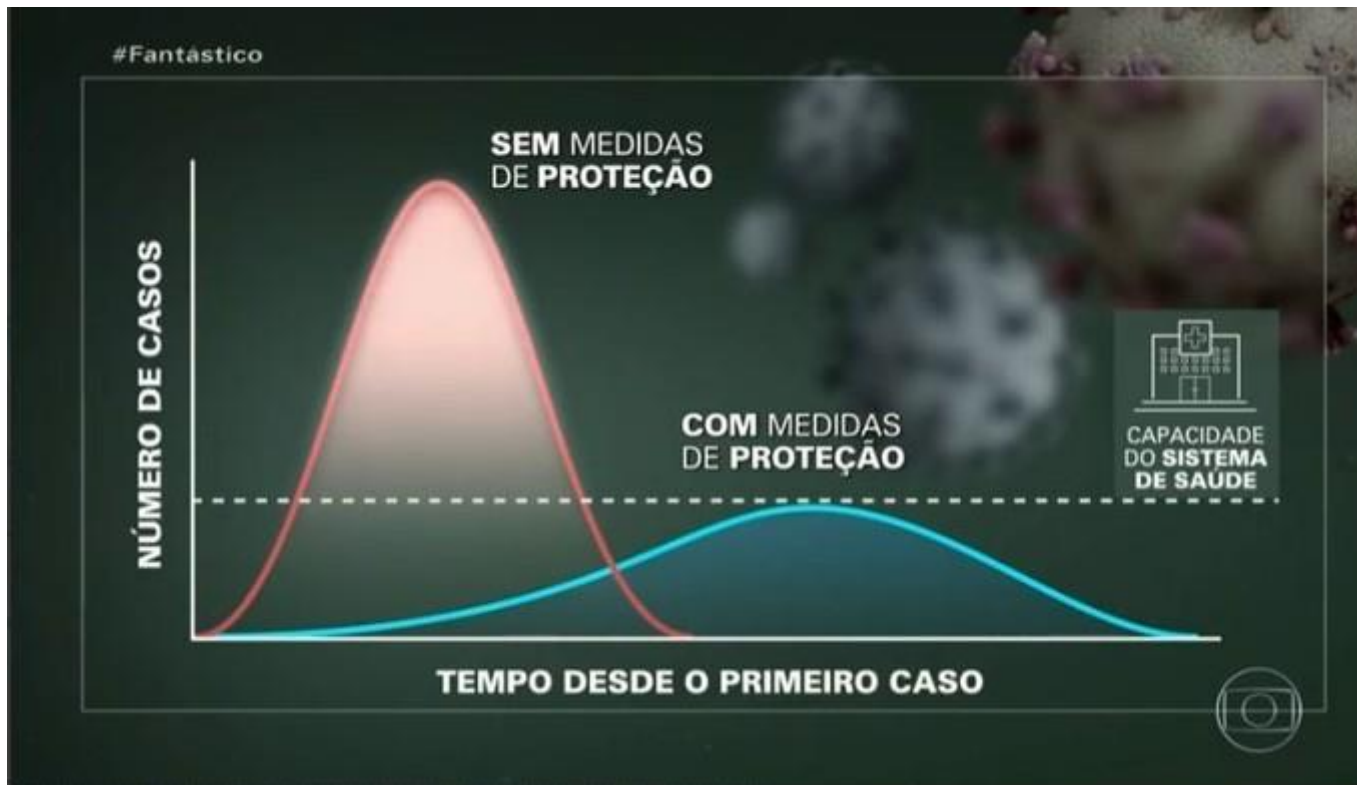


Gráfico mostra a curva da epidemia de coronavírus — Foto: Reprodução/Globo

Ambas as curvas – tanto a mais e quanto a menos acentuada – alcançam um crescimento exponencial.

"Mas quando conseguimos aumentar o tempo de transmissão de uma pessoa a outra, demoramos mais a alcançar o pico da curva. Ou seja, o crescimento da doença vai acontecer de maneira mais lenta", explica Poloni.

A lógica do crescimento exponencial no caso do coronavírus, contudo, é mais complexa porque, de acordo com Sudbrack, "a transmissão do vírus no mundo conta não só com uma dinâmica de espalhamento por contágio [de uma pessoa a outras pessoas], mas também por uma dinâmica de espalhamento de epicentros [vários países se tornam centro da doença]".

Por isso, o resultado final da pandemia de coronavírus é uma curva que cresce mais rápido do que as curvas de cada país.

No Estado do Amazonas até a data vigente de elaboração deste trabalho científico (08 de Abril de 2020), apresentado na Rede Globo local de Manaus com o programa televisivo intitulado: "AMAZONAS TV" constatou-se o Modelo Exponencial de disseminação do COVID-19 em conformidade do gráfico elaborado a partir de dados reais de infectados:



Estudos de Modelagem e Simulação de dois pesquisadores do Centro Brasileiro de Pesquisas Física (CBPF) fizeram trabalhos mostrando como se dará a evolução da covid-19. Um dos resultados mostra como a doença deve evoluir em vários países, e o outro faz uma comparação do cenário brasileiro com o argentino.

O primeiro dos trabalhos foi feito por Constantino Tsallis, pesquisador emérito do CBPF, em coautoria com seu colaborador Ugur Tirnakli, do Departamento de Física, Universidade Ege (Turquia). Os cálculos estão baseados na chamada q-estatística (ou estatística de Tsallis), proposta pelo físico teórico há cerca de 30 anos – artigo que, hoje, tem mais de 5,3 mil citações, segundo o Web of Science.

O gráfico obtido por Tsallis e Tirnakli – com base na fórmula matemática que aparece acima dele – mostra a evolução da covid-19 em 11 países, incluindo o Brasil. As curvas indicam que em todos os países os casos confirmados de contaminação estão crescendo – exceções marcantes são a China e a Coreia do Sul, cujas curvas já estão em declínio acentuado. Os dados para os cálculos vieram do portal Worldometers, explicitados na figura a seguir:

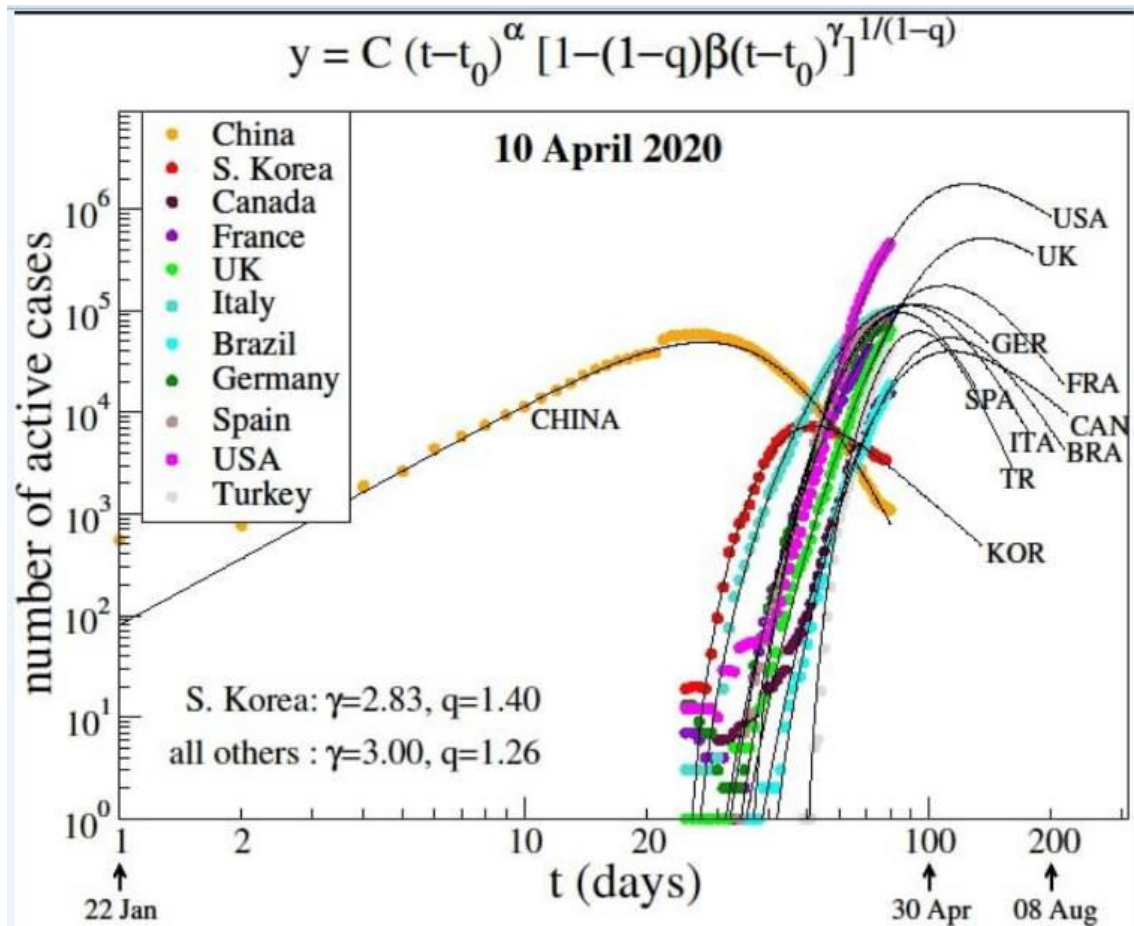
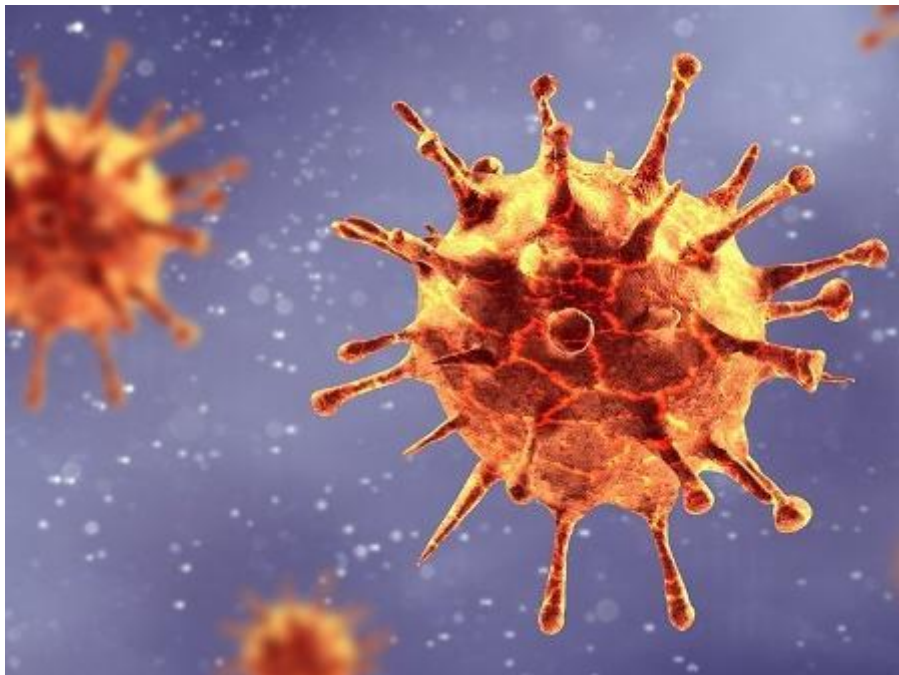


FIGURA: Estudos de Modelagem e Simulação de dois pesquisadores do Centro Brasileiro de Pesquisas Física- CBPF (Tsallis e Tirnakli, 2020).

Coronavírus: covid-19 já mata mais por dia que a tuberculose, doença infecciosa mais letal do mundo



Especialistas concordam que nunca havia se visto um vírus como o SARS-CoV-2
Imagem: Getty Images

Luis Barrucho

Da BBC News Brasil, em Londres

02/04/2020

O número de mortos por dia de covid-19 já é maior do que a média diária de mortos de tuberculose, a doença infecciosa mais letal do mundo.

Na quarta-feira, 1º de abril, foram mais de 4,6 mil mortos, segundo dados do Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC, na sigla em inglês), compilados pela plataforma The World On Data, da Universidade de Oxford, no Reino Unido. Nesta quinta-feira, 2 de abril, esse número já havia ultrapassado a marca de 5 mil mortos por dia.

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), [a tuberculose](#) matou cerca de 1,5 milhão de pessoas no mundo, ou 4,1 mil por dia, em 2018, os últimos dados disponíveis.

RELACIONADAS

É preciso ressaltar, no entanto, que a [covid-19](#) é uma doença nova e cuja real letalidade só será conhecida ao fim da pandemia.

Atualmente, de acordo com a OMS, a tuberculose é a doença infecciosa mais letal do mundo.



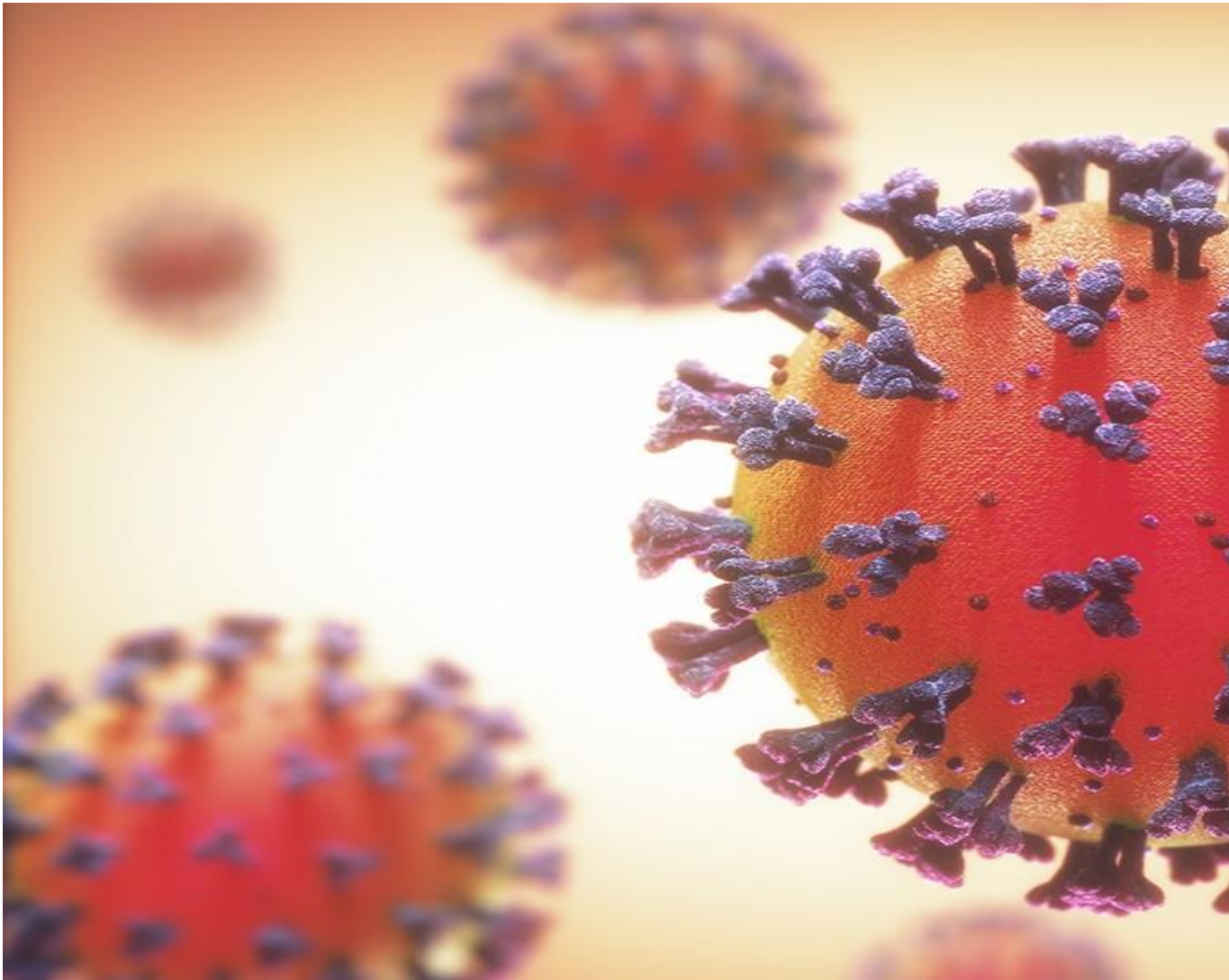
Diversos países têm criado instalações para atender pacientes com covid-19, a doença causada pelo novo vírus. Imagem: Getty Images

Mutação em proteína do novo coronavírus facilita infecção por Covid-19

Pesquisadores norte-americanos descobriram uma modificação na proteína 'spike' do Sars-CoV-2 que a tornou mais compacta, facilitando o ataque contra células humanas

31.3.2020 |

REDAÇÃO GALILEU



PROTEÍNA DO SARS-COV-2 POSSIBILITA QUE CORONAVÍRUS SE ESPALHE MAIS FACILMENTE (FOTO: UNIVERSIDADE DE MINNESOTA)

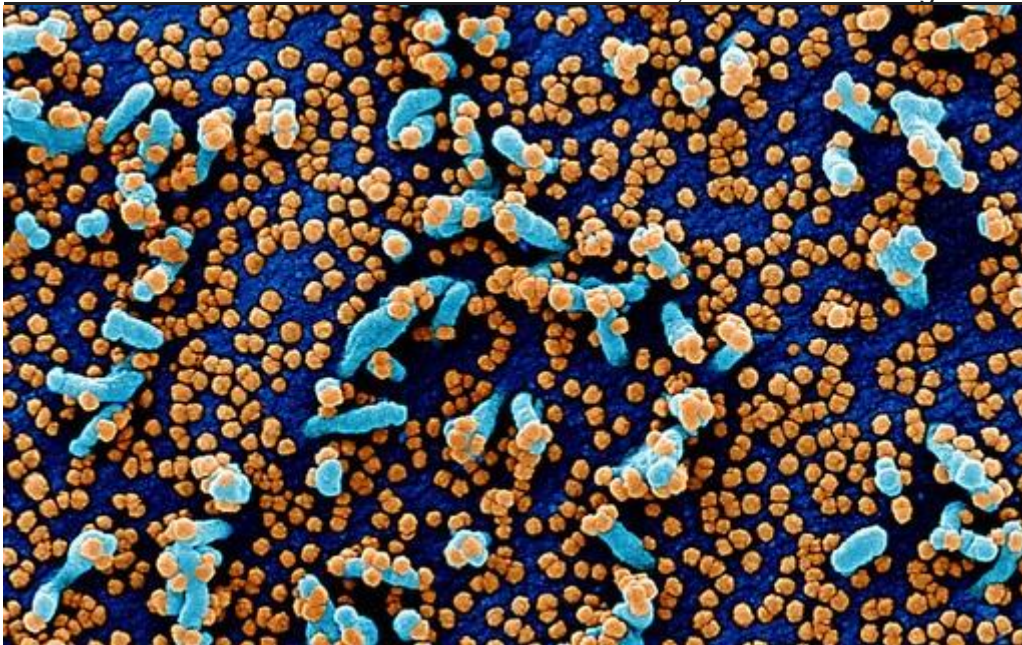
Uma equipe de cientistas da Universidade de Minnesota, nos Estados Unidos, estudou como as mutações que alteraram a estrutura de uma proteína do [Sars-CoV-2](#) permitiram que o novo [coronavírus](#) se ligasse mais facilmente às células humanas do que outros microrganismos. Os resultados da pesquisa foram publicados em um artigo na revista [Nature](#).

CONTINUA DEPOIS DA PUBLICIDADE

"Em geral, aprendendo quais características estruturais das proteínas virais são mais importantes no estabelecimento de contato com células humanas, podemos projetar medicamentos que as procurem e bloqueiem sua atividade", disse Fang Li, professor que liderou a pesquisa, em [comunicado](#).



Como os sintomas da Covid-19 evoluem a cada dia, de acordo com a gravidade



Imagens mostram coronavírus Sars-CoV-2 "matando" célula humana

Durante a infecção, uma proteína *spike* na superfície do [Sars-CoV-2](#) se liga a uma proteína "receptora" situada no exterior das células humanas, permitindo a entrada do vírus no nosso corpo. Foi justamente essa característica da proteína *spike*, cujo formato de coroa deu nome ao grupo de vírus, que chamou a atenção da equipe de Li.

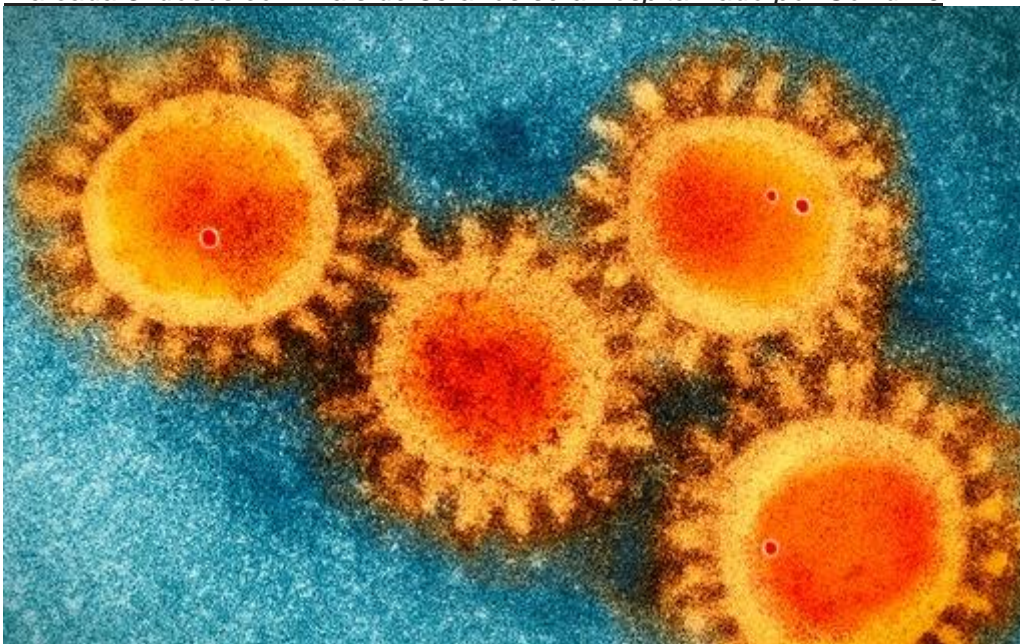
Ao analisá-la, os pesquisadores descobriram que algumas mutações haviam tornado a cadeia molecular da proteína *spike* do vírus causador da [Covid-19](#) mais compacta do que a estrutura presente no vírus causador da SARS, que se tornou uma epidemia entre

2002 e 2003. Segundo os cientistas, essa e outras mudanças ajudaram o [Sars-CoV-2](#) a se ligar mais fortemente às células receptoras, facilitando a infecção.

SAIBA MAIS



1 a cada 5 idosos com mais de 80 anos será hospitalizado por Covid-19



Estudo conclui que coronavírus SARS-CoV-2 só pode ter evoluído naturalmente

"Nosso trabalho pode orientar o desenvolvimento de anticorpos que agiram como um medicamento para reconhecer e neutralizar a parte de ligação ao receptor da proteína spike", explicou Li. "Ou uma parte da proteína spike pode se tornar a base de uma vacina. No geral, esse estudo pode orientar estratégias de intervenção baseadas em

estrutura que visam o reconhecimento de receptores do [Sars-CoV-2](#). Esse é o foco do nosso trabalho atual."

Coronavírus: qual a relação entre vitamina D e infecções respiratórias?

Identificada em 1920 como uma vitamina, o calciferol hoje é definido como um pró-hormônio. Dieta e exposição solar são as formas naturais de se obter a [vitamina D](#). Essas duas vias trazem a forma inativa do calciferol e necessita ser ativado pelo fígado e se tornar 25-hidroxivitamina D, forma ativa do composto. Nos rins a 25-hidroxivitamina D se torna um hormônio biologicamente ativo, a 1,25 hidroxivitamina D.

Vitamina D e coronavírus

Nos últimos anos, a vitamina D ganhou muito espaço na mídia e é citada como agente capaz de trazer resultados positivos em diversas condições, especialmente relacionadas a imunidade e infecções de vias respiratórias.

No contexto da [pandemia do coronavírus](#), faz-se necessária uma revisão das evidências atuais sobre tal assunto de visando o melhor serviço de orientações e prescrição sobre vitamina D.

A relação entre vitamina D e sistema imune é complexa e suas vias metabólicas ainda não são completamente descritas nem entendidas pelos pesquisadores.

Vamos às evidências!

Em 2017, o *British Journal of Medicine* publicou uma revisão sistemática e meta-análise de estudos clínicos randomizados sobre esse assunto: [suplementação de vitamina D](#) e prevenção de infecções respiratórias agudas.

Metodologia: Foram elegíveis os estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo com vitamina D3 ou D2 por qualquer tempo de duração. Restaram 25 estudos elegíveis com n=10 933 participantes. Pacientes de toda as faixas de idades participaram do estudo, desde o nascimento até os 95 anos.

Resultados: A suplementação com vitamina D se mostrou protetiva contra infecções agudas do trato respiratório. Quando divididas em subgrupos o subgrupo com níveis séricos < 25 nmol/L mostrou se beneficiar das suplementação (P=0,002), com um

número necessário ao tratamento (NNT) de 8 (5-21) porém o subgrupo com níveis de vitamina D > 25 nmol/L não mostraram diferença estatisticamente significativa (P=0,15). Quanto menor eram os níveis de vitamina D, abaixo de 25 nmol/L, maior era a proteção da suplementação de vitamina D contra infecções do trato respiratório.

A suplementação diária ou semanal da vitamina D se mostrou eficaz em diversos estudos clínicos. O nível basal e frequência de dosagem se mostraram variáveis estatisticamente significativas no processo, porém a idade não foi uma variável importante. Isso mostra que o mais importante é manter um nível basal de vitamina D acima de 25 nmol/L durante o ano todo (por isso a frequência de dosagens é importante), independente da idade ou da posologia diária ou semanal.

A suplementação em altas doses agudas parece não ser indicada por causas flutuações demasiada grandes nos níveis basais de vitamina D e causarem desregulação de enzimas responsáveis pela síntese e degradação da forma 1,25 hidroxivitamina D, reduzindo assim as concentrações dessa substância nos tecidos extrarrenais.

Conclusões

O estudo mostrou que a suplementação de vitamina D, mantendo os níveis dentro dos valores de referência, se mostrou segura e com raros efeitos adversos (hipercalcemia 0,5% e nefrolitíase 0,2%).

Dessa forma a orientação mais atual e baseada em evidência sobre a relação da vitamina D com infecções do trato respiratório é: existe sim relação. Paciente com níveis de vitamina D abaixo de 25 nmol/L devem receber suplementação na dose necessária para atingir valores acima de 25 nmol/L. Dose diárias ou semanais são seguras e eficazes, porém, altas doses agudas podem não trazer mais benefícios e, por hoje, devem ser desencorajadas.

Autor:

[Victor Miranda](#)

Residência Médica em Medicina do Exercício e do Esporte (IAMSPE) • Título de Especialista em Medicina do Exercício e do Esporte (MEE) • Preceptor da residência médica de MEE • Diretor da Sociedade Paulista de Medicina Desportiva (SPAMDE) • Assessor de Comunicação na diretoria da Sociedade Brasileira de MEE • Conteudista do Whitebook • Médico da Care Club • Criador do curso online Diabetes Revertido • Sócio fundador do Além da Medicina – instagram @alem.da.medicina

Referências bibliográficas:

- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583. Published 2017 Feb 15. doi:10.1136/bmj.i6583
- Rosen CJ, Taylor CL. Common misconceptions about vitamin D—implications for clinicians. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(7):434–438. doi:10.1038/nrendo.2013.75

Pesquisadores de SP testam potencial de medicamentos contra novo coronavírus



Doação de sangue na Fundação Pró Sangue do hospital das Clínicas. Data: 25/11/2014. Local: São Paulo/SP. Foto: Alexandre Carvalho/A2 FOTOGRAFIA

Um grupo de pesquisadores do Laboratório Nacional de Biociências do Centro Nacional de Pesquisa em Energia e Materiais (LNBio-CNPEM), em Campinas, está buscando um novo tratamento para a COVID-19, causada pelo novo coronavírus. A estratégia, conhecida como reposicionamento de fármacos, consiste em testar a ação antiviral de drogas já disponíveis no mercado para outras doenças.

Os cinco primeiros fármacos selecionados têm como alvo uma das proteases do vírus, enzima essencial em seu ciclo de vida. Posteriormente, o grupo vai testar outros fármacos em mais quatro alvos moleculares com diversas funções no novo coronavírus.

Rede

O grupo integra uma rede criada pelo Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações (MCTIC), que articula pesquisas sobre coronavírus em vários laboratórios pelo Brasil, de modo a encontrar soluções para a pandemia. Alguns dos pesquisadores envolvidos atuam em projetos financiados pela [Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo](#) (Fapesp).

“Na RedeVírus MCTIC, cada grupo participante tem uma missão. A nossa é o reposicionamento de fármacos. Assim que tivermos os resultados, eles serão imediatamente encaminhados para outro grupo, que fará os testes em pacientes”, diz Daniela Barretto Barbosa Trivella, coordenadora científica do LNBio e uma das pesquisadoras envolvidas no estudo, à [Agência Fapesp](#).

“A protease que temos como alvo é responsável por um processo que torna o vírus ativo, ou seja, capaz de infectar as células e se multiplicar”, explica. A pesquisadora coordena um projeto, financiado pela Fapesp e conduzido em colaboração com a Universidade de Nottingham (do Reino Unido), com o objetivo de elucidar o funcionamento de receptores celulares considerados potenciais alvos terapêuticos.

“Um medicamento novo pode demorar até 15 anos para chegar ao mercado. Por isso, optamos por essa estratégia, que é a melhor opção no curto prazo. A ideia é usar fármacos já aprovados para uma determinada doença no tratamento de outra. É o que aconteceu com a hidroxicloroquina, indicada para malária, mas usada experimentalmente contra o coronavírus”, salienta Eduardo Pagani, gestor de fármacos do LNBio, à Agência Fapesp.

O pesquisador explica que a vantagem dessa estratégia é que, se forem encontrados fármacos com potencial para tratar a COVID-19, a eficácia de seu uso no combate à enfermidade poderá ser testada diretamente nos doentes, uma vez que os órgãos reguladores, como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), já possuem todas as informações de segurança dessas drogas, já testadas em humanos antes de entrarem no mercado.

Os cientistas alertam, porém, que ainda que esses fármacos estejam disponíveis nas farmácias, nenhum foi testado em humanos portadores do novo coronavírus. Por isso, é fundamental que sejam conhecidos os efeitos nesse contexto, antes que possam ser administrados em pacientes com a COVID-19.

Cinco candidatas

Para chegar às primeiras cinco drogas potencialmente eficazes contra o vírus, o grupo realizou uma triagem, por meio de simulações computacionais, de 2 mil drogas já aprovadas para outros usos terapêuticos pela *Food and Drug Administration* (FDA), agência do governo dos Estados Unidos que regula alimentos e drogas.

“Durante mais de um mês, rodamos simulações que exigem grande capacidade computacional. Nelas, a molécula precisava primeiro se encaixar no chamado sítio catalítico da protease e depois permanecer nesse local após uma simulação de movimento das moléculas. As que se mantiveram conectadas seguiram no protocolo.

As outras foram descartadas”, diz Paulo Sergio Lopes de Oliveira, pesquisador do LNBio responsável pela parte computacional da pesquisa, à Agência Fapesp.

O cientista coordena o projeto “Detecção e caracterização de cavidades proteicas através de computação paralela e descritores moleculares”, financiado pela Fapesp.

Além dos equipamentos e recursos do projeto atual, a equipe utilizou computadores de um Auxílio à Pesquisa, na modalidade Equipamentos Multiusuários, coordenado por Wilson Araújo da Silva Junior, professor da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP).

A simulação resultou em 16 fármacos com potencial terapêutico contra o vírus. Desses, foram selecionados cinco para serem testados em células infectadas com o coronavírus. Entre os critérios para a seleção estava a disponibilidade dessas drogas no mercado brasileiro a um custo relativamente baixo.

Biossegurança

Os testes da ação dos medicamentos em células infectadas são liderados por Rafael Elias Marques Pereira Silva, pesquisador do LNBio e coordenador de dois projetos financiados pela Fapesp: o primeiro sobre o potencial terapêutica de quimiocinas e o segundo sobre infecções por vírus.

Os testes são realizados no Laboratório de Estudos de Vírus Emergentes (LEVE), no Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas (IB-Unicamp). O LEVE é liderado por José Luiz Proença Módena, professor do IB-Unicamp e coordenador do projeto “Patogênese e neurovirulência de vírus emergentes no Brasil”, também financiado pela Fapesp. O laboratório possui nível de biossegurança 3 (NB3), em uma escala que vai até 4.

“Por conta da segurança, os testes são bastante exaustivos, têm de ser feitos quase um a um. Por isso a seleção prévia das drogas é importante”, diz Trivella.

Participa ainda das pesquisas Marcio Chaim Bajgelman, coordenador do Laboratório de Vetores Virais (LVV) do LNBio. O pesquisador trabalha no desenvolvimento de ensaios de teste de fármacos, em que será possível acompanhar a capacidade de entrada do fármaco nas células humanas. Bajgelman coordena projeto apoiado pela Fundação.

Bioensaios

Os pesquisadores agora preparam mais quatro alvos moleculares presentes no vírus para serem testados. Os chamados bioensaios serão conduzidos por Artur Torres Cordeiro, pesquisador no LNBio, em projeto também financiado pela Fapesp.

Para cada um dos novos alvos, serão feitas novamente as simulações com as 2 mil drogas já existentes. A estimativa é chegar, no total, a 60 fármacos candidatos para os testes *in vitro* com os alvos isolados e com o vírus. Entre um e três serão indicados para testes clínicos.

Encontrar mais de um fármaco é estratégico para que o vírus não desenvolva resistência. Em tratamentos antivirais como o do HIV, por exemplo, são usadas várias combinações de fármacos que atacam diferentes alvos moleculares do vírus.

“As drogas encontradas nessa pesquisa poderiam ser combinadas entre si ou mesmo à hidroxicloroquina, por exemplo, a fim de aumentar as chances de cura”, diz Pagani.

Os testes com os primeiros cinco candidatos já foram iniciados. Os resultados são esperados nas próximas três semanas.

Origem do Coronavírus

Os primeiros casos do coronavírus (Covid-19) tiveram origem no mercado de frutos do mar da cidade de Wuhan localizada na China, as primeiras ocorrências foram relatadas na virada do ano 31/12/2020 e a incidência aumentou de maneira exponencial nas primeiras semanas.

Acredita-se que o vírus Sars-CoV-2 possua como hospedeiros determinadas espécies de morcegos e o pangolim, um animal consumido como alimento exótico em algumas regiões da China.

O período de incubação varia entre 4-14 dias, sendo que ainda é cedo para afirmarmos que o vírus só é transmitido por indivíduos sintomáticos.

A taxa transmissão do vírus é de 2,75, isso quer dizer que uma pessoa infectada transmite, em média, para outros 2,75 indivíduos.

A doença possui uma letalidade global de 3,4%, aumentando de acordo com a idade da pessoa acometida e com as comorbidades presentes.

Os pacientes portadores de doenças crônicas, que representam em torno de 25 a 50% dos pacientes infectados, apresentam maiores taxas de mortalidade, como a seguir:

- Câncer: 5,6%
- Hipertensão: 6%
- Doença respiratória crônica: 6,3%
- Diabetes: 7,3%
- Doença cardiovascular (DCV): 10,5%

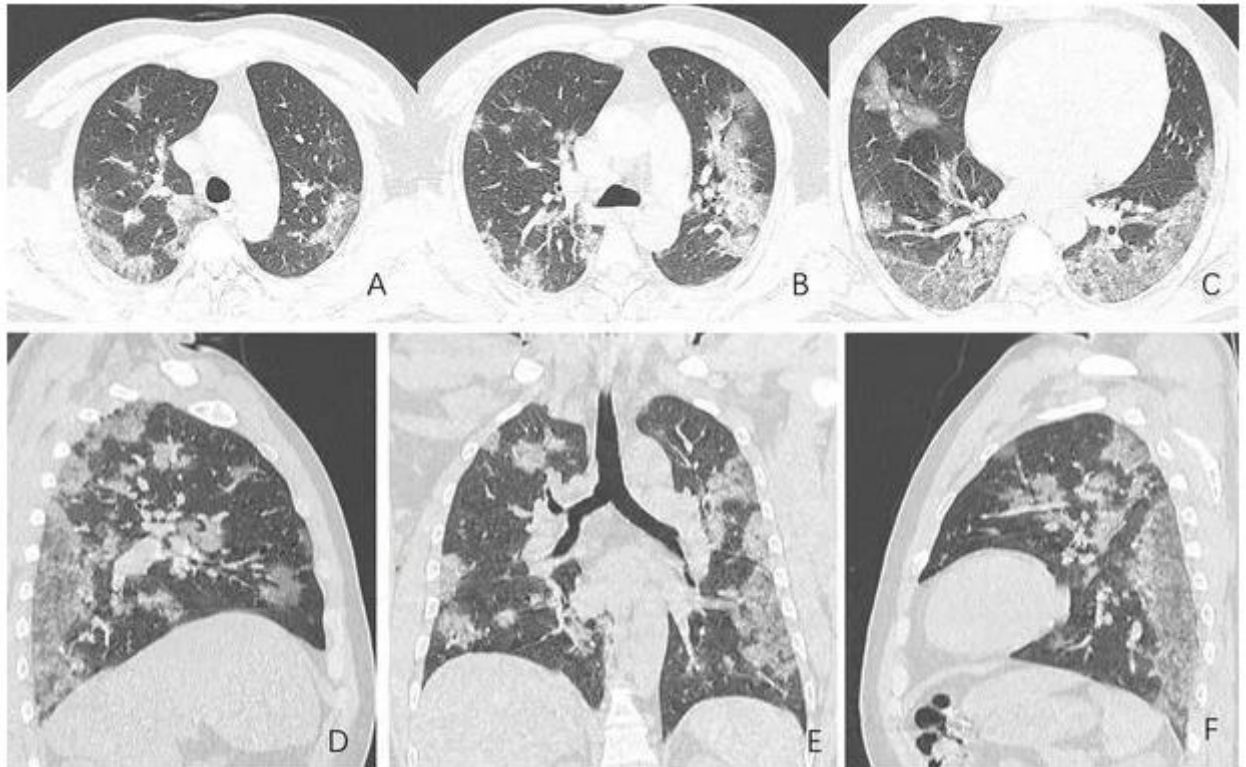


Figura 1 – Pulmões de um chinês de 44 anos que morreu por conta da doença (Foto: Radiological Society of North America (RSNA))

Sinais, sintomas e achados

Os relatos iniciais da infecção caracterizaram o quadro como uma pneumonia de origem desconhecida, sendo que no início muitos pacientes foram tratados para pneumonia, porém não houve sucesso com a implementação da terapia antibiótica usual. Os primeiros casos apresentaram opacificação mal definida na radiografia de tórax, bilateral e periférica na maioria das vezes e na TC apresentou-se com um padrão em “vidro fosco” e zonas de mosaico (Figura 1). Hoje sabemos que cerca de 59% dos pacientes apresentam alterações no exame de imagem, ou seja, exame de imagem sem alterações não é fator de exclusão.

Figura 1 – Pulmões de um chinês de 44 anos que morreu por conta da doença (Foto: Radiological Society of North America (RSNA))

O paciente acometido pelo Covid-19 apresenta, quando sintomático, os seguintes sintomas:

Tosse: 65-80%

Febre: 45-85%

Dispneia: 30-40%

Sintomas gastrointestinais: 10%

É válido citar que por ser uma doença nova ainda não sabemos ao certo todas as suas formas de apresentação.

Diagnóstico do Coronavírus

Os casos suspeitos de Covid-19 são aqueles em que os pacientes apresentam-se com sintomas relatados acima e que tenha viajado, entrado em contato com alguém com diagnóstico confirmado ou sejam residentes de lugares com registros da doença.

O diagnóstico definitivo é realizado através da técnica de RT-PCR com uma amostra colhida da orofaringe do paciente, sendo que **TODO** paciente com suspeita de infecção pelo coronavírus deverá ter o seu caso notificado para o órgão sanitário responsável.

É importante destacar que 70 a 80% dos indivíduos infectados são assintomáticos, e para aqueles pacientes com sintomas leves o indicado é que mantenham-se em isolamento residencial e o serviço de saúde só deverá ser procurado em casos em que haja dificuldade respiratória ou na vigência de comorbidades importantes.

Tratamento do Coronavírus

O tratamento indicado para a Covid-19 é meramente sintomático nos casos leves, sendo que instituições europeias como o Ministério da Saúde da França têm recomendado que fármacos como o Ibuprofeno e a Cortisona sejam evitados, dando preferência ao paracetamol e a dipirona.

Recentemente foi levantada a possibilidade de que os Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) e os Bloqueadores dos Receptores de Angiotensina (BRA) pudessem piorar o desfecho nos casos devido ao aumento da concentração da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), porém a Sociedade Brasileira de Cardiologia emitiu uma nota recomendando que o seu uso **não seja descontinuado** e que os pacientes fossem avaliados individualmente.

Entre 10-15% dos pacientes acometidos necessitarão de um leito de terapia intensiva, sendo que o principal alerta para um mau prognóstico são os sinais de insuficiência respiratória aguda, nesse caso específico a obtenção de uma via aérea avançada **não deve ser postergada**, é importante lembrar que a Intubação Orotraqueal deve ser realizada com Equipamento de Proteção Individual adequado pois o procedimento possui alta capacidade de aerossolização.

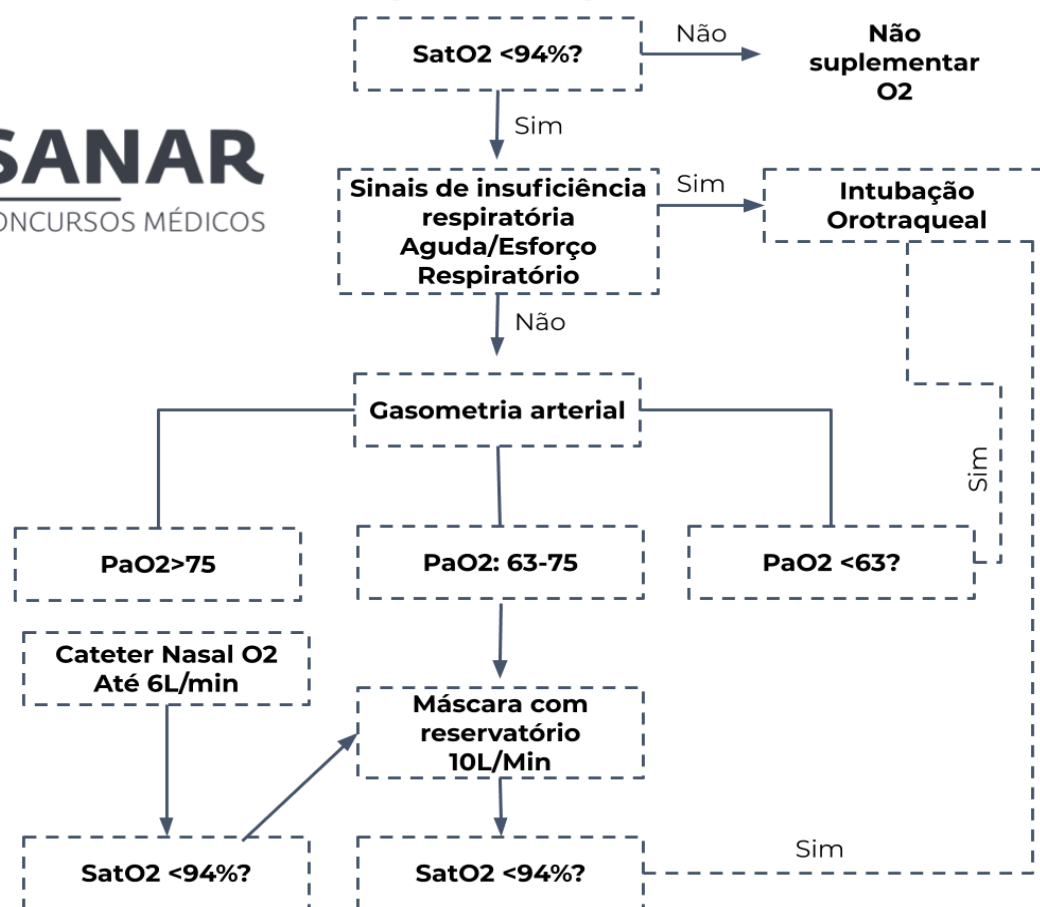
Idade avançada e comorbidades associadas também são variáveis que indicam um prognóstico adverso, de todo modo, é importante que nos pacientes que evoluam para uma condição crítica que as medidas de controle não tenham a sua implementação adiada.

Os pacientes internados em Unidade De Terapia Intensiva (UTI) devem ser isolados em leitos apropriados e submetidos às medidas de vigilância padrão.

Segue abaixo um fluxograma para orientá-los em relação a instituição da oxigenioterapia:

Oxigenioterapia na suspeita de Coronavírus (Covid-19)

SANAR
CONCURSOS MÉDICOS



Fonte: Associação Brasileira de Medicina Intensiva

Prevenção do Coronavírus

O **isolamento social** é a melhor medida que podemos adotar nesse momento, como foi supracitado, o vírus possui uma alta taxa de transmissão e grande parte dos portadores são assintomáticos. Embora a taxa de mortalidade seja relativamente baixa entre os jovens e jovens adultos (0,2%), a infecção pode ser fatal nas populações de risco.

O **uso de máscaras** somente está indicado para pacientes infectados, sintomáticos, seus cuidadores e profissionais de saúde, sendo que máscaras que protejam contra gotículas são eficazes na maioria dos casos, exceto durante procedimentos que promovam aerossolização. Atualmente não há indicação para o uso de máscaras por pessoas saudáveis.

A **lavagem constante das mãos** com água e sabão e/ou uso do álcool gel/líquido a 70% é uma medida que possui grande eficácia na prevenção contra o coronavírus.

O que podemos esperar?

Atualmente o cenário mundial é preocupante e há uma grande incerteza sobre o futuro da pandemia, o que é certo afirmar mediante o cenário atual é que devemos conter o avanço dos casos no país antes que a demanda sufoque os serviços de saúde.

Devido a alta capacidade de transmissão é seguro informar que uma hora ou outra a maioria da população terá contato com o vírus, porém é necessário que logo nesse primeiro momento medidas individuais e coletivas sejam adotadas de forma massiva pela população para que possamos controlar a epidemia antes que ela atinja o seu pico.

Referências:

Sociedade Brasileira de Cardiologia – SBC

Associação Brasileira de Medicina Intensiva – AMIB

Ministério da Saúde – MS

Se o seu corpo neutralizar o vírus enquanto ele estiver na sua garganta, o caso será leve. O problema só começa mesmo caso ele alcance os pulmões.



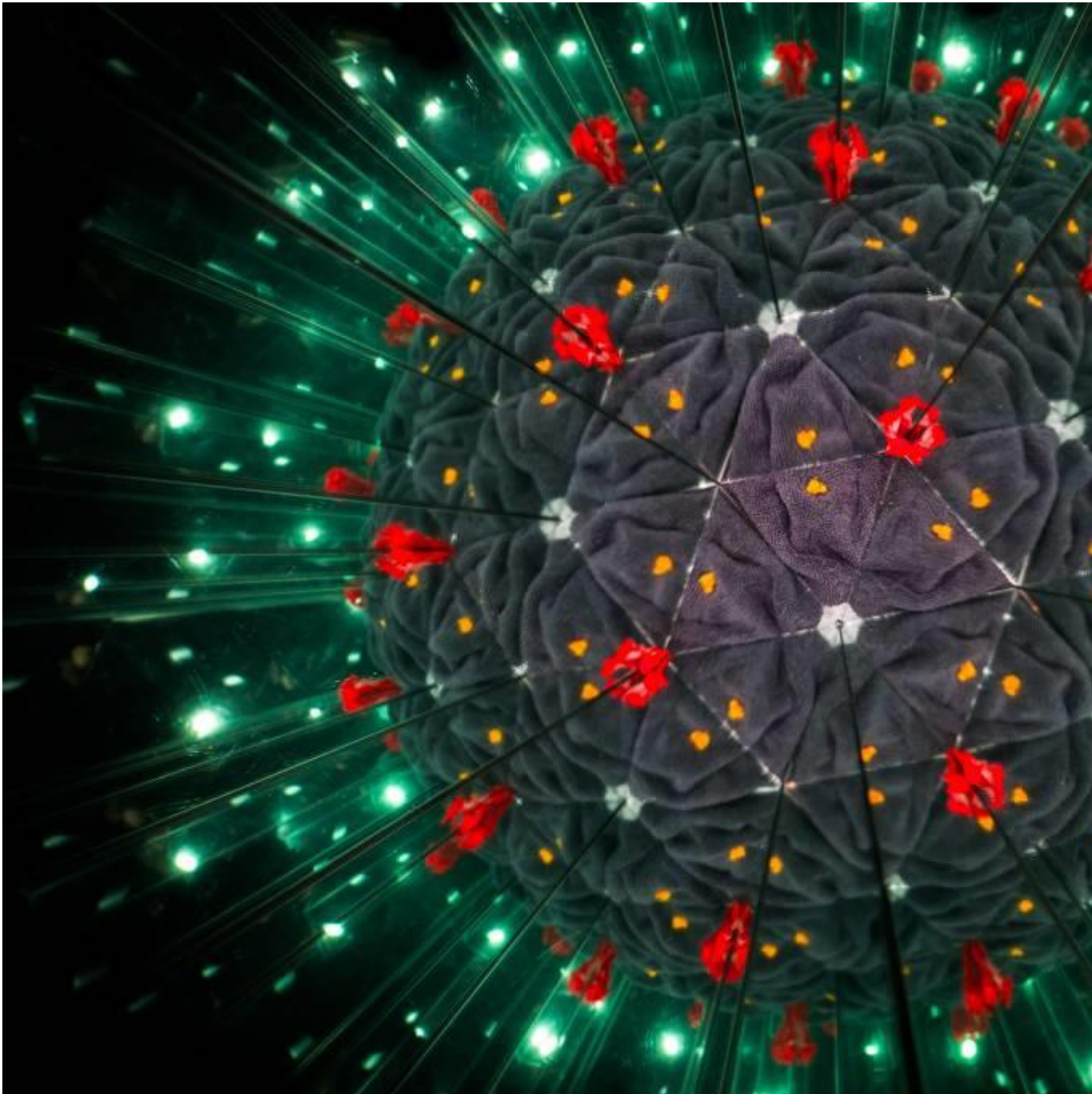
[Saúde](#) **Como funcionam 4 vacinas que estão sendo testadas contra o coronavírus**query_builder6 mar 2020 - 19h03

Assim que encontra os receptores ACE2, as *spike* do vírus se ligam à proteína e faz com que a célula o englobe, colocando seu material genético para dentro. E aí o vírus

faz a festa: transforma suas células em verdadeiras fábricas de RNA viral e de proteínas. Quando vários outros vírus são criados a partir desse processo, eles saem da célula a procura de outra – e assim o ciclo se reinicia. Aos poucos, os vírus vão matando as células de seu tecido, uma por uma. Mas seu corpo logo perceberá que há algo errado. E vai acionar seu sistema de defesa para tentar se livrar do invasor – ou seja, o sistema imunológico.

O problema é que essa tentativa do corpo de se proteger pode trazer algumas consequências negativas. Isso porque o resultado é um processo inflamatório – seu corpo aumenta a circulação de sangue e demais líquidos no local, a fim de levar mais células de defesa para o front de batalha.

Se os coronavírus estiverem apenas no começo do seu trato respiratório, ou seja, no nariz ou na garganta, isso vai resultar em alguns sintomas leves. Primeiro, a febre – seu corpo aumenta de temperatura para elevar o metabolismo e tentar fritar os invasores. Segundo, a tosse, que é basicamente seu corpo tentando expulsar os acúmulos de vírus para fora, através de saliva. Outros sintomas menores podem surgir, como dor de garganta e dores de cabeça. É esse o quadro de sintomas da maioria das pessoas que pega Covid-19 – 80%, mais precisamente –, que se curam em poucas semanas.



Como o novo coronavírus se compara ao vírus da gripequery_builder5 mar 2020 -

O problema mesmo é se o vírus continuar avançando e chegar aos pulmões. Aí, um sintoma mais grave surge: dificuldade para respirar. Isso por uma combinação de fatores: o vírus começa a literalmente matar os tecidos do órgão, e o corpo cria um processo inflamatório para se livrar do invasor, mas acaba atacando tudo o que há pela frente – incluindo células saudáveis do pulmão. Se piorar, o quadro pode se desenvolver para uma pneumonia grave. E pode ser fatal. Mas, obviamente, não é uma sentença de

morte: seu sistema imunológico pode combater o vírus mesmo no pulmão e curar a doença.

Esse mecanismo ajuda a explicar, pelo menos em parte, o motivo pelo qual pessoas mais velhas são mais vulneráveis a quadros graves de Covid-19 do que pessoas jovens. A mortalidade entre indivíduos com 80 anos ou mais chega a quase 15%; em contraste, esse número é de apenas 0,2% entre pessoas de 10 a 39 anos, segundo [estimativas iniciais](#) dos 72 mil primeiros casos da China. Isso porque o sistema imunológico de pessoas mais velhas é mais debilitado, e nem sempre conseguiria combater a infecção antes de ela seguir em direção aos pulmões.

O relatório também afirma que apenas 1 em cada 7 pacientes chega a desenvolver a dificuldade de respirar como sintoma, e só 6% dos casos se encaixam na categoria de “crítico”. Mas alerta que a evolução clínica de um caso pode evoluir rapidamente de leve para severo – e o “ponto de virada” é exatamente a chegada do vírus aos pulmões. Segundo o estudo, entre 10% e 15% dos casos leves evoluem para severos; destes, 15% a 20% pioram e podem ser classificados como críticos, quando os pulmões são severamente afetados. Ou seja: não dá para descuidar.

Apresentação tomográfica da infecção pulmonar na COVID-19: experiência brasileira inicial

Presentation of pulmonary infection on CT in COVID-19: initial experience in Brazil

Rodrigo Caruso Chate¹; Eduardo Kaiser Ururahy Nunes Fonseca¹; Rodrigo Bastos Duarte Passos¹; Gustavo Borges da Silva Teles¹; Hamilton Shoji¹; Gilberto Szarf¹

1. Grupo de Imagem Cardiorádica, Departamento de Diagnóstico por Imagem, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP) Brasil.
Recebido: 19 março 2020.
Aprovado: 19 março 2020.
Trabalho realizado pelo Grupo de Imagem Cardiorádica, Departamento de Diagnóstico por Imagem, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência:
Rodrigo Caruso Chate. Hospital Israelita Albert Einstein, Avenida Albert Einstein, 627/701, CEP 05652-900, São Paulo, SP, Brasil.
Tel.: 55 11 2151-2452. E-mail: rodrigo.chate@einstein.br
Apoio financeiro: Nenhum.

Resumo

A doença causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) surgiu no final de 2019 em Wuhan, província de Hubei, na China, e apresentou um crescimento exponencial naquele país, alastrando-se posteriormente para todos os continentes, sendo agora

classificada como uma pandemia. Dada a magnitude alcançada, o interesse científico pela doença também tem crescido na literatura mundial, incluindo suas manifestações nos exames de imagem, particularmente na TC. Até o presente momento, não existem séries de casos publicadas no Brasil, motivo pelo qual nosso objetivo foi descrever os achados tomográficos em uma série inicial de doze pacientes.

Abstract

The disease caused by the new coronavirus (SARS-CoV-2), designated COVID-19, emerged in late 2019 in China, in the city of Wuhan (Hubei province), and showed exponential growth in that country. It subsequently spread to all continents, and infection with SARS-CoV-2 is now classified as a pandemic. Given the magnitude achieved, scientific interest in COVID-19 has also grown in the international literature, including its manifestations on imaging studies, particularly on CT. To date, no case series have been published in Brazil. Therefore, our objective was to describe the CT findings in an initial series of 12 patients.

Palavras-chave: Infecções por coronavírus; Coronavírus; Tomografia computadorizada multidetectores.

Keywords: Coronavirus infections; Coronavirus; Multidetector computed tomography.

No final de 2019, um novo coronavírus - severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) - foi identificado como agente causador de um surto de pneumonias na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China. Foi encontrada uma associação entre os primeiros casos e um mercado local de comida, que vendia animais vivos, onde a maior parte dos pacientes havia estado a trabalho ou em visita.

A disseminação foi rápida, resultando em uma epidemia, cuja forma principal de transmissão passou a ser de pessoa para pessoa, por via respiratória ou após tocar em superfícies contaminadas e, em seguida, nos olhos, nariz ou boca. Essa epidemia se alastrou para outros continentes, e a doença passou a ser chamada de coronavirus disease 2019 (COVID-19). Desde então, novos casos começaram a ser descritos em outros países, inicialmente em indivíduos que viajaram para a China e em pessoas que tiveram contato com esses, sendo posteriormente documentados surtos relacionados à transmissão local.(1-4) Atualmente, a doença é considerada uma pandemia.

O espectro da apresentação clínica é amplo, desde assintomáticos até pacientes com doença crítica. A maior parte das infecções pulmonares é leve, porém formas graves ou críticas são também descritas, especialmente em idosos e indivíduos com comorbidades, podendo cursar com dispneia, hipoxemia, grande envolvimento pulmonar nos estudos por imagem, insuficiência respiratória, choque e insuficiência de múltiplos órgãos. A mortalidade estimada na China foi de 2,3%, com a maior parte dos casos fatais tendo ocorrido em pacientes idosos ou com comorbidades (doença cardiovascular, diabetes mellitus, doença pulmonar crônica, hipertensão e câncer).(5) No entanto, os índices de mortalidade descritos variam em diferentes populações; na Itália, por exemplo, onde a idade média da população atingida é mais elevada, a mortalidade descrita atualmente é de aproximadamente 5,8%.(6)

A possibilidade de COVID-19 deve ser considerada em pacientes sintomáticos, que nos

últimos 14 dias tenham apresentado contato próximo com um caso suspeito ou confirmado de COVID-19, que tenham estado em áreas onde a transmissão disseminada tenha sido documentada, ou que tenham tido potencial exposição por participação em eventos ou por terem estado em locais em que casos de COVID-19 foram descritos. Entre as manifestações clínicas mais comumente descritas, encontram-se febre, fadiga, tosse seca, anorexia, mialgia, dispneia e produção de catarro.(7)

A confirmação diagnóstica se dá a partir da detecção do RNA do SARS-CoV-2 por reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR, reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa) em material colhido da nasofaringe ou da orofaringe. No entanto, se esse teste for negativo e a suspeita clínica for alta, a recomendação é de que ele seja realizado novamente, inclusive em material obtido de outros sítios respiratórios. Também vale ressaltar o valor de se fazer o teste para outros vírus, que podem se apresentar clinicamente de forma semelhante.

Foram publicados múltiplos artigos relatando os achados tomográficos dessa condição, mesmo em pacientes com resultado de RT-PCR negativo, despertando o interesse em relação ao papel da TC no cenário clínico atual. O Colégio Americano de Radiologia e o Colégio Brasileiro de Radiologia recomendam que a TC do tórax seja utilizada em pacientes hospitalizados, com sintomas de pneumonia e com indicação clínica específica para tanto; é importante pontuar que ambos não recomendam a utilização da TC para o rastreamento da doença nem como teste de primeira escolha para o diagnóstico de COVID-19.(8,9)

A TC do tórax pode ajudar no diagnóstico dessa doença, porém não pode isoladamente confirmá-lo nem excluí-lo. Quando utilizada a RT-PCR como referência, a TC do tórax apresenta alta sensibilidade (97%), porém baixa especificidade (25%), dada a sobreposição dos achados com infecções pulmonares de diferentes etiologias.(10)

Em relação aos achados tomográficos mais frequentemente observados nos casos de COVID-19, encontram-se as opacidades pulmonares em vidro fosco e, ocasionalmente, consolidações, com distribuição predominantemente periférica, por vezes associadas a reticulado fino (configurando o padrão de pavimentação em mosaico), espessamento vascular e o sinal do halo invertido. São menos frequentes o acometimento central do parênquima ou a presença de nódulos, cavidades, linfonomegalias ou derrame pleural.(11-13) É aventado que o sinal do halo invertido, descrito por alguns autores, indique a possibilidade de pneumonia em organização como um dos mecanismos de lesão pulmonar.(14,15)

O objetivo do presente estudo foi descrever os principais achados tomográficos da primeira série de casos brasileira de COVID-19. Nesta experiência brasileira inicial, reunindo os 12 primeiros pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19 (por RT-PCR) submetidos a TC do tórax em nosso serviço, as características tomográficas observadas foram: opacidades em vidro fosco, em 12 pacientes (100%); pavimentação em mosaico, em 7 (58%); consolidação alveolar, em 4 (33%); sinal do halo invertido, em 1 (8%); e derrame pleural, em 1 (8%). Nódulos, cavidades e linfonomegalias não foram identificados em nossa amostra.

Com relação à distribuição dos achados, observamos envolvimento de ambos os pulmões em 11 pacientes (92%) e predomínio periférico em 9 pacientes (75%); as alterações acometiam principalmente os lobos inferiores em 8 pacientes (67%); eram multilobares e relativamente difusas em 3 pacientes (25%); e predominavam no lobo inferior esquerdo em 1 paciente (8%).

A Figura 1 ilustra um caso típico e demonstra o padrão de comportamento evolutivo dos

achados, enquanto a Figura 2 demonstra não somente as principais alterações da doença, como também outro achado possível (pequeno derrame pleural), embora relativamente incomum.



Figura 1. Cortes axiais (em A a C) e reformatações coronais (em D) da TC de tórax de um homem de 44 anos com quadro clínico sugestivo de COVID-19 (febre, dor de garganta e tosse seca frequente), demonstrando o padrão mais frequentemente descrito: numerosas opacidades em vidro fosco, associadas a fino reticulado e espessamento de septos interlobulares (pavimentação em mosaico), multifocais bilaterais, envolvendo vários lobos pulmonares, com distribuição predominantemente periférica no parênquima, um pouco mais extensas nas regiões posteriores dos lobos inferiores. Esse paciente teve RT-PCR positiva para COVID-19 no dia da realização da primeira TC (imagens à esquerda em cada quadro) e foi internado. Realizou-se uma TC de controle três dias depois (imagens à direita em cada quadro) devido à manutenção dos picos febris e da tosse seca, que demonstrou aumento do número e da extensão das opacidades pulmonares.

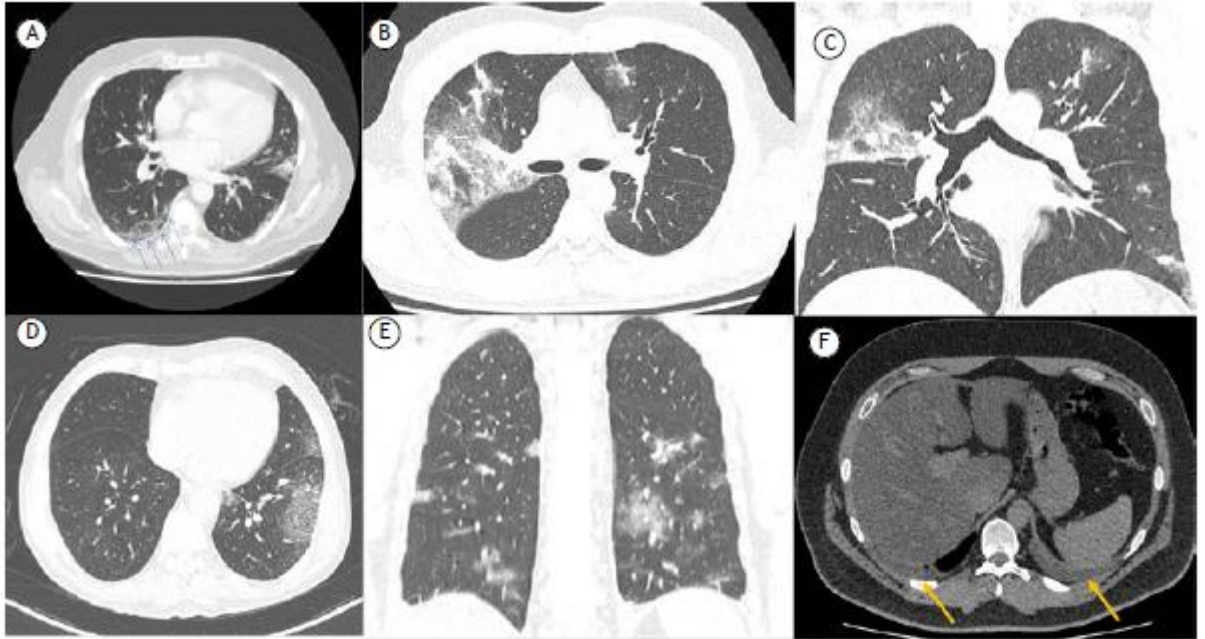


Figura 2. Cortes tomográficos de pacientes diferentes exemplificando o espectro de achados de COVID-19 em nossa casuística. Em A, paciente masculino de 61 anos apresentando opacidades em vidro fosco periféricas e posteriores nos lobos inferiores (setas azuis no lobo inferior direito), além de outro foco de opacificação do parênquima na língula. Em B e C, paciente masculino de 41 anos com extensas opacidades em vidro fosco com espessamento de septos interlobulares e fco reticulado de permeio (pavimentação em mosaico) no lobo superior direito, além de outros pequenos focos esparsos nos lobos superior e inferior do pulmão esquerdo. Em D, paciente masculino de 85 anos com opacidades em vidro fosco, associadas a fino reticulado e espessamento de alguns septos interlobulares, com maior extensão na periferia do lobo inferior esquerdo, mas também presentes na língula e, de forma mais discreta, no lobo inferior direito. Em E e F, paciente masculino de 42 anos apresentando opacidades em vidro fosco e discretos focos de consolidação bilaterais, predominando nas regiões mais posteriores dos lobos inferiores. Esse paciente apresentava, ainda, mínimo derrame pleural bilateral (setas), achado relativamente incomum em pacientes com COVID-19. Adicionalmente, foram identificados sinais sugestivos de esteatose hepática.

Pelo fato de as opacidades em vidro fosco representarem o principal achado de imagem da doença, a radiografia de tórax tem um papel menos importante na avaliação por imagem, uma vez que a sensibilidade do método para a detecção desse tipo de opacidade é baixa. No entanto, naturalmente, a radiografia pode ser útil no acompanhamento de pacientes internados, inclusive em UTIs, por ser um exame amplamente disponível, rápido e de baixo custo, que possibilita um monitoramento, embora menos refinado, mais frequente (às vezes diário) da extensão do envolvimento pulmonar na doença.

Foi demonstrado que indivíduos assintomáticos podem apresentar achados pulmonares (dissociação clínico-radiológica), porém com menor frequência que os pacientes sintomáticos e, geralmente, com menor extensão do acometimento e predomínio de opacidades em vidro fosco. Pacientes sintomáticos, por sua vez, apresentam mais frequentemente achados pulmonares, com predomínio de consolidações e maior extensão do acometimento parenquimatoso.(16)

Apesar da variedade de apresentações, evolutivamente, de forma geral, tem sido descrito que, nos primeiros 4 dias após o início dos sintomas, predomina o padrão de opacidades em vidro fosco. Entre o 5º e o 8º dias, há um aumento da extensão do acometimento pulmonar, com o aparecimento de pavimentação em mosaico e consolidações. Entre o 9º e o 13º dias, quando costuma ocorrer o pico dos achados tomográficos, nota-se o predomínio de consolidações, e, após o 14º dia a partir do início dos sintomas, começa a ocorrer a reabsorção das consolidações, o padrão de pavimentação em mosaico tende a regredir, porém podem persistir opacidades em vidro fosco.(17) A resolução dos achados costuma ser relativamente lenta, estendendo-se por aproximadamente 30 dias, sendo descritas alterações cicatriciais no parênquima pulmonar.

As principais características tomográficas identificadas nos 12 primeiros pacientes brasileiros avaliados em nosso serviço são muito semelhantes às que vem sendo descritas na literatura, incluindo, fundamentalmente, opacidades em vidro fosco multifocais bilaterais, por vezes associadas a reticulado fino de permeio (pavimentação em mosaico), geralmente envolvendo vários lobos pulmonares e com distribuição predominantemente periférica no parênquima. A baixa incidência de derrame pleural e a ausência de outros achados, como linfonodomegalias, nódulos e lesões escavadas, estão de acordo com a experiência internacional recente.(10-17)

Ainda que os achados tomográficos mais frequentes na COVID-19 se sobreponham aos observados em infecções pulmonares causadas por outros agentes (particularmente outros vírus), e que o diagnóstico definitivo deva idealmente ser realizado mediante a utilização da RT-PCR, dada a magnitude alcançada pela doença nos últimos meses, classificada como pandemia pela Organização Mundial da Saúde, é fundamental que clínicos e radiologistas estejam familiarizados com as formas mais comuns de apresentação por imagem da COVID-19, assim como com a evolução esperada dos achados, de modo que possam contribuir para a identificação mais precoce dos casos e, conseqüentemente, redução das conseqüências e da taxa de mortalidade da doença.

REFERÊNCIAS

1. National Health Commission of the People's Republic of China [homepage on the Internet]. Beijing: The Commission; c2020 [updated 2020 Jan 23; cited 2020 Mar 16]. New coronavirus cases rise to 571 in Chinese mainland [about 9 screens]. Available from: http://en.nhc.gov.cn/2020-01/23/c_76004

2. World Health Organization [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; c2020 [updated 2020 Jan 21; cited 2020 Mar 16]. Novel Coronavirus - Republic of Korea (ex-China) [about 4 screens]. Available from: <https://www.who.int/csr/don/21-january-2020-novel-coronavirus-republic-of-korea-ex-china/en/>
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) [homepage on the Internet]. Solna, Sweden: ECDC; c2020 [updated 2020 Mar 16; cited 2020 Mar 16]. Geographical distribution of 2019-nCov cases. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>
4. Centers for Disease Control and Prevention [homepage on the Internet]. Atlanta: CDC; c2020 [updated 2020 Mar 16; cited 2020 Mar 16]. 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) in the US. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-in-us.html>
5. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention [published online ahead of print, 2020 Feb 24]. JAMA. 2020;10.1001/jama.2020.2648. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
6. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response [published online ahead of print, 2020 Mar 13]. JAMA. 2020;10.1001/jama.2020.4031. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4031>
7. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Feb 7]. JAMA. 2020;e201585. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
8. American College of Radiology (ACR) [homepage on the Internet]. Reston, VA: ACR; c2020 [cited 2020 Mar 16]. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection. Available from: <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection>
9. Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem (CBR) [homepage on the Internet]. São Paulo: CBR; c2020 [cited 2020 Mar 16]. Recomendações de uso de métodos de imagem para pacientes suspeitos de infecção pelo COVID-19. [Adobe Acrobat document, 4p.]. Available from: https://cbr.org.br/wp-content/uploads/2020/03/CBR_Recomenda%C3%A7%C3%B5es-de-uso-de-m%C3%A9todos-de-imagem_16-03-2020.pdf
10. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases

[published online ahead of print, 2020 Feb 26]. Radiology. 2020;200642.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>

11. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, Halsey K, Choi JW, Tran TML, et al. Performance of radiologists in differentiating COVID-19 from viral pneumonia on chest CT [published online ahead of print, 2020 Mar 10]. Radiology. 2020;200823.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2020200823>

12. Ng M-Y, Lee EY, Yang J, Yang F, Li X, Wang H, et al. Imaging Profile of the COVID-19 Infection: Radiologic Findings and Literature Review. Radiol Cardiothorac Imaging. 2020;2(1):e200034.
<https://doi.org/10.1148/ryct.2020200034>

13. Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). Radiology. 2020;295(1):202-207.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2020200230>

14. Kong W, Agarwal PP. Chest Imaging Appearance of COVID-19 Infection. Radiol Cardiothorac Imaging. 2020;2(1):e200028. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200028>

15. Wu Y, Xie YL, Wang X. Longitudinal CT Findings in COVID-19 Pneumonia: Case Presenting Organizing Pneumonia Pattern. Radiol Cardiothorac Imaging. 2020;2(1):e200031. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200031>

16. Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, Kunishima N, Watanabe S, Suzuki Y, et al. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship "Diamond Princess" with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [published online ahead of print, 2020 Mar 17]. Radiol Cardiothorac Imaging. 2020;2(2) <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200110>

Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia [published online ahead of print, 2020 Feb 13]. Radiology. 2020;200370.
<https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>

Pesquisas brasileiras buscam evidências no uso de cloroquina e hidroxicloroquina para tratar a covid-19

Iniciativas no país têm o objetivo de provar se as substâncias funcionam ou não contra o coronavírus

Ainda sem nenhum remédio ou vacina comprovadamente eficaz contra o **coronavírus**, pesquisadores têm testado a ação de fármacos já existentes para reduzir os efeitos do vírus em pacientes graves. A **cloroquina e a hidroxicloroquina** são alguns deles, tendo o uso

critério [autorizado](#), na última quarta-feira (25), pelo Ministério da Saúde. Em um terreno de incertezas, iniciativas se multiplicam pelo país na busca por respostas para salvar vidas. Uma dessas ações é o estudo CloroCOVID-19, feito em Manaus (AM). Por lá, pesquisadores têm recrutado pacientes graves da covid-19 internados no hospital Delphina Rinaldi Abdel Aziz para avaliação do impacto da cloroquina na doença. O infectologista da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD) e da Fiocruz Amazonas Marcus Lacerda, que lidera o estudo, usou as redes sociais para falar sobre a substância:

— Nós aqui estamos avaliando as melhores doses de cloroquina. Mas eu queria dizer que o que está fazendo a diferença nesta pandemia é a estrutura hospitalar. A presença de UTIs, respiradores, bons médicos, fisioterapeutas, enfermeiros. Há um foco muito grande no tratamento com cloroquina, mas nós estamos fazendo uma pesquisa que pode descobrir que ela funciona ou também que não funciona — disse, em vídeo postado no domingo (29). Esse levantamento será realizado com mais de 400 indivíduos de ambos os sexos, maiores de 18 anos e que não apresentem contraindicações à cloroquina. Uma análise preliminar deve estar pronta na segunda quinzena de abril.

Aqui no Rio Grande do Sul, o [Hospital Moinhos de Vento \(HMV\)](#), em parceria com outras instituições, como Sírio-Libanês, Albert Einstein e Rede Brasileira de Pesquisa em Terapia Intensiva (BRICNet), lidera um estudo para testar drogas no tratamento da covid-19. Intitulada Coalizão Covid Brasil, a iniciativa vai testar três substâncias: a hidroxicloroquina, a azitromicina e a dexametasona. Entre 40 e 60 hospitais de todo o país devem participar desse levantamento.

— Toda a medicina é baseada em evidências científicas. No caso do coronavírus, a gente tem uma escassez muito grande de eficácia e segurança. Nesse sentido, há alguns tratamentos em modelos experimentais e estudos clínicos com número reduzido de participantes — pontua Regis Goulart Rosa, médico pesquisador intensivista do HMV.

O pesquisador do HMV diz que alguns estudos sugerem que a hidroxicloroquina pode reduzir a chance de o vírus entrar na célula, o que diminuiria a replicação viral. Contudo, é preciso uma avaliação bem individualizada para prescrever seu uso. Um dos motivos é que a janela terapêutica da substância é muito estreita.

— Isso quer dizer que a dose terapêutica é muito próxima da dose tóxica — explicou, em entrevista ao Gaúcha Atualidade de terça-feira (31), a bioquímica e biomédica Ana Paula Hermann, professora do Departamento de Farmacologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

O levantamento que Rosa coordena no H MV ainda não tem resultados preliminares. No entanto, o médico acredita que dentro de 90 dias já será possível ter uma ideia do que funciona ou não no tratamento dos pacientes graves.

Critério de uso deve ser rigoroso

Conhecidas há décadas, a cloroquina e a hidroxicloroquina têm uso autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para fins restritos, como afecções reumáticas e dermatológicas, artrite reumatoide, lúpus eritematoso, problemas de pele provocados ou agravados pela luz solar e malária.

Testada em estudos muito limitados contra o coronavírus, a hidroxicloroquina pode causar desde eventos adversos leves, como náuseas e problemas gastrointestinais, até mais graves, como arritmias, hepatite medicamentosa e cegueira em pacientes com histórico prévio de retinopatia. Assim, o critério médico para sugerir seu uso, ou mesmo sua associação com outras drogas, deve ser rigoroso.

— É um processo complexo e dinâmico. Não adianta morrer pela cura — diz Rosa.

Conforme observa o médico do H MV, o uso da hidroxicloroquina tem sido heterogêneo: alguns hospitais seguem as recomendações do Ministério da Saúde, enquanto outros buscam individualizar os casos, ponderando riscos e benefícios. Quando houver a decisão pelo uso, o paciente, ou seu representante legal, deve ser informado das possíveis vantagens e desvantagens do tratamento.

Em nota informativa, o Ministério da Saúde reforça que a automedicação é contraindicada e que a pasta *"disponibilizará para uso, a critério médico, o medicamento cloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves, em pacientes hospitalizados, sem que outras medidas de suporte sejam preteridas em seu favor"*.

No Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), a hidroxicloroquina está sendo usada em casos em que é a única alternativa para pacientes em estado muito grave.

— Nesses casos, pode-se lançar mão do uso compassivo, que seria usar o fármaco mesmo sem evidências — diz Rafael Selbach Scheffel, coordenador da Comissão de Medicamentos do HCPA.

O hospital também está definindo os protocolos de implementação da nota informativa do Ministério da Saúde para utilização da substância. Além disso, deve participar do estudo Coalizão Covid Brasil.

No Hospital Nossa Senhora da Conceição, um protocolo para uso da hidroxicloroquina já foi elaborado. Para que a substância comece a ser usada, os médicos aguardam o aval da diretoria da instituição e a entrega do fármaco pelo Ministério da Saúde, explica Marineide Gonçalves de Melo, médica infectologista e preceptora-chefe do programa de residência médica em infectologia do hospital. Ainda que a substância traga esperança para profissionais da saúde e pacientes, Marineide destaca a importância do passo anterior ao tratamento: o diagnóstico.

— Para tratar, precisa saber diagnosticar e, no momento, existe falta de recursos disponíveis para isso. Enquanto não tivermos isso, não saberemos a real dimensão da doença no nosso meio — critica.

Marineide fala que os testes rápidos prometidos pelo Ministério são um alento, tanto para segurança profissional quanto para o uso de substâncias off-label (quando a indicação não é a descrita na bula).

Por meio da assessoria de comunicação, o Hospital Mãe de Deus informou que já está utilizando a hidroxicloroquina em determinados pacientes após avaliação individual dos casos.

“Estamos monitorando ativamente as potenciais interações medicamentosas e efeitos adversos. Os médicos assistentes estão explicando para os familiares os potenciais riscos e benefícios e submetendo termo de consentimento informado específico. Sabemos que as evidências são pouco robustas e dependemos de mais estudos para sabermos ao certo se haverá ou não benefício. A forma de prescrição atual segue as recomendações da Nota

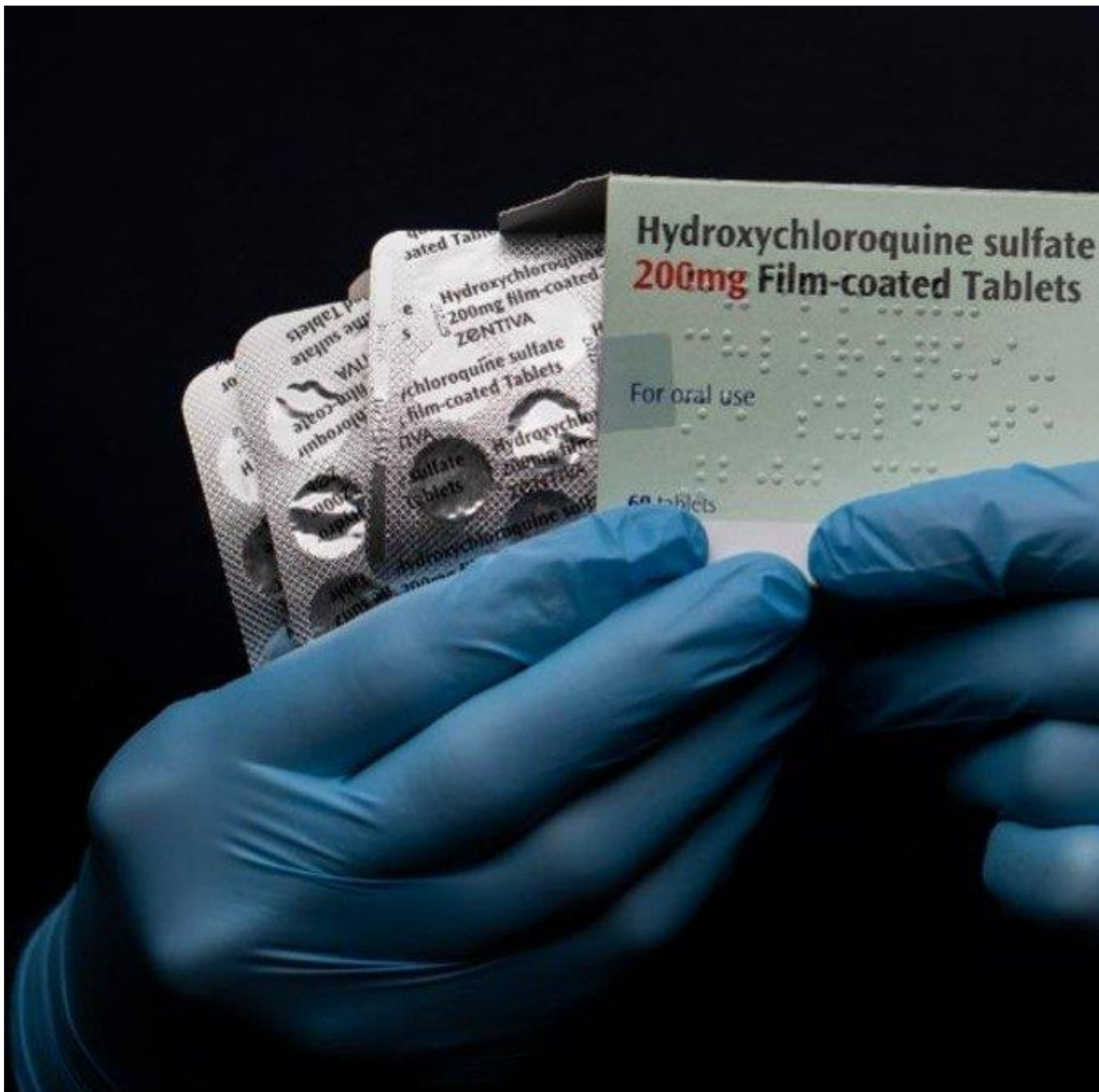
Técnica do Ministério da Saúde. A azitromicina também faz parte do protocolo de tratamento”, diz o texto.

As substâncias

- Cloroquina: usada no estudo amazonense, a substância é usada para malária ou outras doenças, como reumáticas ou dermatológicas. O uso indevido pode provocar problemas cardiovasculares.
- Hidroxicloroquina: testado de forma única ou associada a outras substâncias, o fármaco tem as mesmas indicações de uso e riscos da cloroquina. No estudo de que o H1N1 participa, ela será testada sozinha ou acompanhada de azitromicina.
- Azitromicina: antibiótico usado para infecções bacterianas. Sugere-se que ela também tenha papel importante na entrada do vírus nas células. Também teria uma ação anti-inflamatória.
- Dexametasona: medicamento conhecido como corticoide, atua como anti-inflamatório. Especula-se que poderia auxiliar os pacientes com muitos componentes inflamatórios.

FDA aprova cloroquina e hidroxicloroquina para tratamento emergencial de coronavírus

Rachel Sandler



Medicamentos podem ter riscos, como problemas de visão ou parada cardíaca

O [FDA](#), a Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA, emitiu uma autorização de emergência para tratamentos experimentais de [coronavírus](#) usando os medicamentos anti-malária [cloroquina](#) e [hidroxicloroquina](#), apesar de provas clínicas inconclusivas de sua eficácia.

O Departamento de Saúde e Serviços Humanos (HHS, na sigla em inglês) disse, no domingo (29), que os produtos podem “ser distribuídos e prescritos pelos médicos para pacientes adolescentes e adultos hospitalizados com Covid-19, conforme apropriado, quando um ensaio clínico não estiver disponível ou viável”.

A entidade disse que a alemã Sandoz já forneceu 30 milhões de doses de hidroxicloroquina ao suprimento médico do governo federal para emergências de saúde pública, enquanto a Bayer doou 1 milhão de doses de cloroquina.

A agência está acelerando um processo que geralmente leva anos, enquanto o FDA conduz ensaios clínicos em Nova York, um dos epicentros norte-americanos do vírus.

O HHS disse que a autorização de emergência foi emitida porque os benefícios potenciais do produto superam os riscos e reconheceu que relatórios anedóticos sugerem que esses medicamentos podem oferecer algum benefício no tratamento de pacientes com Covid-19 hospitalizados, mas “ensaios clínicos são necessários para fornecer informações científicas. evidência de que esses tratamentos são eficazes”.

O presidente norte-americano Donald Trump tinha dito falsamente antes que o FDA havia aprovado os medicamentos.

A confusão sobre seu uso levou alguns americanos a procurar substituições sem receita, como um homem do Arizona que comprou uma forma não farmacêutica de fosfato de cloroquina, um produto químico comum usado para limpar tanques de peixes, que o matou.

O CDC alerta contra a ingestão de fosfato de cloroquina não farmacêutico sem receita médica e a supervisão de um profissional de saúde, porque “pode causar sérias consequências à saúde, incluindo a morte”.

Trump continua elogiando as drogas antimaláricas em entrevistas diárias à imprensa. A Fox News dedicou segmentos aos benefícios potenciais e às figuras da direita, incluindo o advogado pessoal do presidente, Rudy Giuliani, e o fundador da Turning Points nos EUA, Charlie Kirk, que promoveram a cloroquina e a hidroxicloroquina como cura de coronavírus. O Twitter acabou removendo um tuíte de Giuliani que dizia falsamente que “a hidroxicloroquina demonstrou ter uma taxa 100% eficaz de tratamento do Covid-19”. Não existe cura ou vacina comprovada para o coronavírus.

Os cientistas esperam que a cloroquina e a hidroxicloroquina –drogas de décadas usadas para tratar malária, lúpus e artrite reumatoide– possam ser usadas para tratar o coronavírus, mas estudos iniciais forneceram evidências mistas comprovando sua eficácia, e os medicamentos podem ter riscos, como problemas de visão ou parada cardíaca. O frenesi em torno do tratamento levou alguns médicos a estocar hidroxicloroquina –que é vendida sob a marca Plaquenil– prescrevendo para si ou para suas famílias. Alguns conselhos estaduais de farmácias emitiram regras limitando prescrições, incluindo Texas, Louisiana, Ohio e Carolina do Norte.

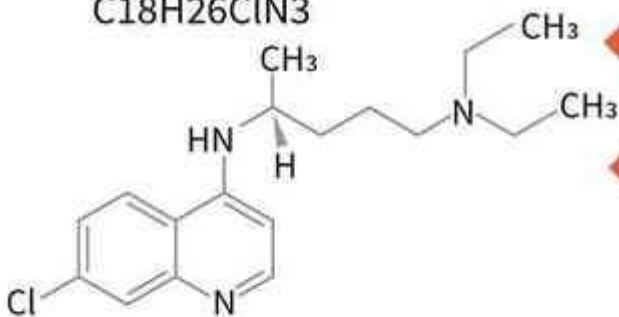
Medicamento é usado para o tratamento da malária, mas há quem queira administrar de forma generalizada para lutar contra o novo coronavírus, apesar da prudência aconselhada pela OMS

Cloroquina

Pesquisadores estão fazendo testando a cloroquina e seu derivado, a hidroxicloroquina contra o COVID-19



C₁₈H₂₆ClN₃



Existe um derivado da cloroquina mais tolerado, a **hidroxicloroquina**

PONTOS PRINCIPAIS

Fármaco utilizado contra a malária de maneira preventiva ou curativa
Receitado há décadas

- ◆ Outros usos
Doenças autoimunes como lúpus e artrite reumatoide (Hidroxicloroquina)
- ◆ Administração
Oral (também pode ser injetado)
- ◆ Riscos
Muito perigoso, até mesmo mortal, no caso de overdose. Nunca utilizar sem prescrição médica
- ◆ Possíveis efeitos colaterais
Atinge o sistema imunológico, gastrointestinal, causa náuseas, vômitos, insuficiência hepática, hematológica, neuropsíquica e reações cutâneas

Fontes: experts, Prescrire, Vidal

© AFP

(foto: AFP)

Paris, França — A **cloroquina** é um tratamento milagroso para a **Covid-19** ou uma falsa esperança? Veja o que se sabe sobre este medicamento usado para o tratamento da **malária**, que alguns querem administrar de forma generalizada para lutar contra o **novo coronavírus**, apesar da prudência aconselhada pela **OMS**.

O que é ?

É um medicamento barato e usado há várias décadas no tratamento da malária, um parasita transmitido por mosquito. É conhecido sob vários nomes comerciais de acordo com países e fabricantes: **Nivaquine e Resochin**, por exemplo.

Existe um derivado, a **hidroxicloroquina**, para doenças inflamatórias das articulações. Os efeitos colaterais são múltiplos: náusea, vômito, erupções cutâneas, mas também condições oftalmológicas, cardíacas e neurológicas.

Uma overdose pode ser perigosa e os médicos desaconselham tomá-la sem receita médica. "Esses dois medicamentos têm uma margem terapêutica estreita, ou seja, a dose eficaz e a dose tóxica são relativamente próximas", adverte a Sociedade Francesa de Farmácia.

Vários laboratórios que fabricam medicamentos à base de cloroquina anunciaram doações às autoridades de saúde de vários países e/ou o aumento ou retomada de sua produção.

O que se sabe sobre efeitos contra o coronavírus?

Em meados de fevereiro, pesquisadores chineses afirmaram ter obtido resultados positivos em ensaios clínicos com cloroquina, entre cem pacientes com Covid-19.

Apesar do pequeno número de pacientes e da falta de detalhes sobre a metodologia e os resultados deste estudo, o médico francês Didier Raoult, diretor do Instituto e Hospital Universitário de doenças infecciosas em Marselha e renomado especialista no assunto, retomou esse trabalho na França.

Raoult também é membro do comitê científico que assessora o governo. O médico defende a cloroquina como tratamento, tanto na mídia quanto nos vídeos que compartilha na internet.

Muitos de seus colegas, no entanto, criticam sua campanha, na ausência de ensaios clínicos conduzidos no âmbito de protocolos rigorosos e publicados em revista científica com um comitê de leitura independente.

Testes em vários países

O Dr. Raoult testou a cloroquina em pacientes em seu centro hospitalar, com resultados positivos, de acordo com sua equipe, que os publicou com base nos testes de cerca de vinte pacientes.

Eles receberam Plaquenil — nome comercial na França da hidroxicloroquina — e alguns, dependendo de seus sintomas, também tomaram o antibiótico azitromicina.

"Apesar da pequena amostra, nosso estudo aponta que o tratamento com hidroxicloroquina está associado a uma diminuição/desaparecimento da carga viral (...)

e seus efeitos são reforçados pela azitromicina", segundo o estudo confirmado por Raoult.

Invocando o juramento de Hipócrates dos médicos, sua equipe anunciou no domingo a intenção de administrar esses dois medicamentos a "todos os pacientes infectados" a partir de agora.

O tratamento também é realizado no Centro Hospitalar de Nice (sudeste) com o consentimento das famílias, segundo o prefeito Christian Estrosi, ele próprio tratado com cloroquina.

No nível europeu, um ensaio clínico chamado Discovery foi lançado no domingo em vários países para testar quatro tratamentos experimentais, incluindo a hidroxicloroquina, um estudo que "incluirá pelo menos 800 pacientes franceses que sofrem de formas graves de Covid-19".

Nos Estados Unidos, a Food and Drug Administration (FDA), que supervisiona a comercialização de medicamentos, anunciou um "estudo clínico abrangente", lembrando que seu papel era garantir que os produtos fossem seguros e eficazes.

Por quê provoca polêmica?

Por um lado, há aqueles que pedem cautela e que esperam os resultados de grandes ensaios clínicos realizados segundo a ortodoxia científica; por outro, aqueles que desejam acelerar o processo e administrar cloroquina extensivamente em nome de uma emergência de saúde.

O presidente americano [Donad Trump enfatizou suas supostas virtudes em várias ocasiões](#) e na França alguns políticos também pedem uso generalizado.

Mas a Organização Mundial da Saúde (OMS) "condenou" na segunda-feira "o uso de medicamentos sem evidência de eficácia", alertando contra "falsas esperanças", em uma clara alusão ao estudo confirmado pelo Dr. Raoult.

A OMS aponta o fato de que foi realizado entre um pequeno número de pacientes, que tanto o grupo que recebeu o medicamento quanto o grupo que não o recebeu foram escolhidos por sorteio e que médicos e pacientes sabiam quem o estava recebendo.

Hidroxicloroquina e cloroquina viram produtos controlados

Março 21, 2020

A Anvisa enquadró a hidroxicloroquina e cloroquina como medicamentos de controle especial. A medida é para evitar que pessoas que não precisam do medicamento provoquem um desabastecimento no mercado. A falta do produto pode deixar os pacientes com malária, lúpus e artrite reumatoide sem os tratamentos adequados.

A Agência recebeu relatos de que a procura pela hidroxicloroquina aumentou depois que algumas pesquisas indicaram que este produto pode ajudar no tratamento do Covid-19. Apesar de alguns resultados promissores, não há nenhuma conclusão sobre o benefício do medicamento no tratamento do novo coronavírus.

Ou seja, não há recomendação da Anvisa, no momento, para a sua utilização em pacientes infectados ou mesmo como forma de prevenção à contaminação pelo novo coronavírus.

Como ficam os pacientes que já precisam do medicamento?

Os pacientes que já fazem uso do medicamento poderão continuar utilizando sua receita simples para comprar o produto durante o prazo de 30 dias. A receita será registrada pelo farmacêutico que já está obrigado a fazer o controle do medicamento no momento da venda.

A nova categoria significa que o medicamento só poderá ser entregue mediante receita branca especial em duas vias. Médicos que fazem a prescrição de hidroxicloroquina ou cloroquina já devem começar a utilizar este formato.

A hidroxicloroquina já estava enquadrada como medicamento sujeito à prescrição médica. Com a nova categoria a venda irregular pelas farmácias é considerada infração grave.

O uso sem supervisão médica também pode representar um alto risco à saúde das pessoas.

[O que a ciência sabe sobre a cloroquina. E o que falta saber](#)

Estêvão Bertoni 31 de mar de 2020 (atualizado 31/03/2020 às 22h53)

Emergência gerada por pandemia do novo coronavírus fez com que etapas importantes de pesquisas que buscam uma cura fossem deixadas de lado, segundo

bióloga Natalia

Pasternak.



**PESQUISADOR DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
TRABALHA NO DESENVOLVIMENTO DE UM NOVO TESTE DA COVID-19**

A covid-19 é uma doença causada por um novo tipo de coronavírus identificado pela primeira vez no final de 2019, na China. Por ser ainda pouco conhecida pela ciência, não há vacinas nem remédios para combatê-la.

Alguns pesquisadores, porém, estudaram os efeitos de um medicamento antigo usado contra a malária: a cloroquina. Também testaram um derivado da substância, a hidroxicloroquina, utilizada no tratamento de doenças autoimunes como artrite reumatoide e lúpus.

Políticos como o [presidente dos EUA, Donald Trump](#), e o presidente brasileiro, Jair Bolsonaro, apressaram-se para defender seu uso contra a covid-19 mesmo sem comprovação científica de sua eficácia.

Em pronunciamento em rede nacional na noite de terça-feira (31), Bolsonaro voltou a citar a substância como possível tratamento, mas fez a ressalva de que ainda faltam testes até que isso ocorra na população geral. Ele repetiu que o governo pretende produzir o medicamento em laboratórios químicos-farmacêuticos militares. Segundo o presidente, “em 12 dias, serão produzidos 1 milhão de comprimidos de cloroquina, além de álcool em gel”.

A transmissão do novo vírus ocorreu rapidamente pela falta de imunidade da população, que ainda não desenvolveu os anticorpos contra o Sars-Cov-2, como foi chamado o agente causador da doença.

A OMS (Organização Mundial da Saúde) se manifestou sobre o uso da cloroquina deixando claro que, embora ela possa ter algum impacto sobre alguns pacientes, não há, até o momento, [tratamento efetivo ou drogas comprovadas](#) contra o novo coronavírus.

A entidade lançou um estudo em diversos centros internacionais para acelerar a busca por remédios que ajudem no tratamento. Enquanto isso, a medida mais eficaz tem sido o isolamento social, que evita o colapso dos sistemas de saúde e um maior número de mortos.

[Os estudos sobre a cloroquina](#)

PUBLICAÇÃO NA REVISTA NATURE

No início de fevereiro, um [estudo publicado na revista científica Nature](#) por pesquisadores do Instituto de Virologia de Wuhan, onde os primeiros casos do novo coronavírus foram identificados na China, concluiu que a cloroquina era barata, segura e potencialmente aplicável ao novo vírus. "Nossos achados revelaram que o remdesivir [medicamento experimental] e a cloroquina são altamente eficazes no controle da infecção pelo vírus da covid-19 in vitro. (...) Sugerimos que eles devem ser avaliados em pacientes humanos acometidos pela doença do novo coronavírus", afirmava. A

pesquisa, porém, se limitou a apontar que a substância é promissora em testes de laboratórios, o que não significa que terá sucesso em humanos.

PESQUISA DE CIENTISTAS FRANCESES

Pesquisa [publicada em março](#) no "International Journal of Antimicrobial Agents" por cientistas franceses defende que a hidroxicloroquina, derivado da cloroquina, associado a outros medicamentos, fez a carga viral em pacientes com a covid-19 reduzir ou desaparecer. O problema é que o estudo não avaliou se houve melhora clínica nos pacientes, mas apenas a carga viral presente na mucosa do nariz. Também não comparou os resultados com um grupo de controle, o que pode levar a falsas conclusões.

Os riscos do medicamento

Sabe-se que a cloroquina pode causar efeitos colaterais como graves arritmias, hepatite, pancreatite e choque anafilático. Nos Estados Unidos, um [homem de 60 anos morreu](#) e sua mulher foi hospitalizada após se automedicarem ingerindo fosfato de cloroquina, um produto usado para limpar aquários. Em Lagos, na Nigéria, [duas pessoas se intoxicaram](#) e foram hospitalizadas depois de consumir a substância sem nenhum controle, o que alertou as autoridades locais, uma vez que a procura pelo remédio nas farmácias, sem indicação médica, aumentou no país.

Na França, o uso do medicamento dividiu a comunidade científica. O Alto Conselho Científico do país recomendou que o produto seja utilizado apenas em casos severos da covid-19, [após decisão de uma junta médica](#) e sob monitoramento. Nos Estados Unidos, o uso da cloroquina foi autorizado [somente em caráter de emergência](#) e as autoridades médicas recomendaram cautela à população.

O uso do remédio no Brasil

No fim de março, o Ministério da Saúde anunciou a [distribuição de 3,4 milhões de unidades](#) da cloroquina e da hidroxicloroquina aos estados para uso em pacientes em estado grave. Segundo o ministro Luiz Henrique Mandetta, há "indícios" de eficácia, mas em poucos pacientes, e não se sabe se o medicamento havia sido decisivo ou não.

Ele pediu que as pessoas não usassem o remédio sem acompanhamento médico. Segundo o secretário de ciência e tecnologia do Ministério da Saúde, Denizar Vianna, o uso para casos da covid-19 estava restrito a pacientes internados e o tratamento deveria ocorrer por cinco dias sob supervisão médica.

A Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) também passou a [exigir receitas médicas](#) para a venda do remédio em farmácias, já que o uso indiscriminado poderia, além de colocar a saúde das pessoas em risco, esgotar os estoques e prejudicar pacientes com outras doenças que dependem da cloroquina.

O presidente Jair Bolsonaro passou a exibir caixas do remédio e a propagar seu uso, mesmo sem comprovação científica de sua eficácia. Vídeos em que ele defendia a cloroquina [foram retirados do ar](#) na segunda-feira (30) pelas redes sociais Facebook e Instagram por violarem os termos de uso dessas empresas, que impedem a divulgação de informações falsas sobre a cura da covid-19. Na terça-feira (31), o presidente atenuou o discurso em um pronunciamento em rede nacional e disse que, embora o remédio tenha resultados promissores, sua eficácia ainda não foi comprovada.

Uma análise sobre a cloroquina

O **Nexo** conversou com Natalia Pasternak, que é pesquisadora do Instituto de Ciências Biomédicas da USP e presidente do Instituto Questão de Ciência, sobre as pesquisas com a cloroquina no combate ao novo coronavírus.

O que é exatamente a cloroquina?

NATALIA PASTERNAK Ela foi descoberta há 80 anos. É um antimalárico muito conhecido que também é usado para doenças autoimunes como lúpus e artrite reumatóide. Para essas doenças, é um medicamento que foi testado e está aprovado. A gente sabe que dosagem usar. Precisa de acompanhamento médico porque é um medicamento que pode ter efeitos colaterais bastante tóxicos, mas está liberado para o uso dessas doenças no Brasil.

Em que etapa estão as pesquisas em relação à covid-19?

NATALIA PASTERNAK São muito preliminares. O que a gente tem de estudos até agora? A gente tem estudos que foram feitos in vitro, ou seja, em células de laboratório, em tubos de ensaio, que mostram que a cloroquina tem uma ação no vírus nessas células. Isso tem alguns problemas, porque nem tudo o que a gente testa em laboratório funciona depois em animais e humanos. Aliás, no geral, é uma pequena parte do que a gente testa em laboratório que funciona em animais e humanos. Esse é o caminho natural de todo candidato a medicamento. Tem muita coisa que quando a gente testa em tubo de ensaio funciona que é uma maravilha, aí depois é testado em animais e não funciona, ou é testado em animais e funciona e quando vai ser testado em humanos não funciona. Tem várias etapas para saber se um medicamento vai funcionar na gente ou não. Os estudos que a gente tem em células estão mostrando que sim. Mas a cloroquina é uma droga que também já foi testada para outros vírus. Para vários outros vírus como o da influenza, dengue, zika, chikungunya, ele também deu bons resultados in vitro, em células de laboratório, mas quando passou para animais ou para humanos não deu certo. Tem um caso em chikungunya no qual não só não deu certo quando testaram em primatas, como aumentou a carga viral e os sintomas de febre. Não é tudo que funciona em laboratório que vai funcionar depois em animais e humanos. Essa é a primeira fase. O Sars-Cov-2 teve boas respostas com a cloroquina, mas isso não quer dizer muito pra gente. Isso é só uma primeira etapa.

Qual seria o caminho correto e qual a importância de seguir todas as etapas tradicionais das pesquisas?

NATALIA PASTERNAK Numa época normal, o caminho seria, depois dos testes in vitro, fazer os testes em animais. Em roedores, em camundongos, e depois em não roedores, em cães ou macacos. Depois disso, se fosse promissor, a gente passaria para humanos. Essa etapa a gente já esqueceu. No meio de uma pandemia a gente já pulou essa etapa e falou: “Não dá tempo, vamos diretos para humanos”. Chegando em humanos, a gente tem que testar a segurança da droga, a toxicidade, se fosse um medicamento novo. Por isso a gente está apostando em medicamentos que já existem. Porque aí essa etapa a gente pula também. Medicamentos que já estão no mercado já foram testados para a toxicidade de segurança. A próxima etapa seria testar num número grande de pessoas e fazer o que é o padrão ouro de teste clínico para medicamento, que é um teste randomizado, com duplo-cego e com grupo placebo. Um teste controlado. O que é esse palavrão todo? É testar em grupos, dividir as pessoas. Esses grupos precisam ser escolhidos de forma randomizada, ou seja, de forma aleatória, para que a gente não tenha nesses grupos pessoas muito similares entre si. Isso quer dizer o quê? Imagine que você vai escolher dois times de futebol, aí você coloca todo mundo que é bom de bola num time e todo mundo que é perna de pau no outro. Que time vai ganhar? Você já está manipulando os resultados. Isso não pode fazer, tem que ser aleatório. Você tem que escolher todo mundo para distribuir entre o time de maneira aleatória.

O próximo passo é fazer o grupo placebo, você vai comparar o remédio. Vai usar de preferência três grupos. O grupo de tratamento que recebe o remédio, o grupo que não recebe nada, e o grupo que recebe o placebo, que é uma imitação do seu remédio. É uma pílula de farinha. Aí vai comparar os três grupos. Outro critério que a gente coloca, para o teste ficar com o menor erro possível: o duplo-cego. O que quer dizer isso? Nem as pessoas sabem o que estão recebendo, se é o remédio ou o placebo, nem o pesquisador sabe o que está dando, para não influenciar no resultado. Esse é o padrão ouro. Dá pra fazer isso no meio de uma pandemia, com a pressa que a gente está? Não dá. A gente precisa de uma resposta mais rápida. A gente já pulou toda a etapa de animais, pulou toda a primeira etapa de segurança, porque estamos trabalhando com medicamentos já no mercado, que já existem e agora a gente resolveu também pular essa etapa do grupo placebo e do duplo-cego. Os estudos que estão sendo feitos são abertos. O pesquisador sabe para quem está dando o remédio e o participante também sabe. Isso já traz um viés de resultado. A gente sabe que esse resultado vai estar enviesado, não é o melhor resultado possível, mas tudo bem, é o que dá pra fazer. E grupo placebo também não dá pra fazer. Então, a gente está fazendo o mínimo necessário para ter uma resposta que a gente sabe que não vai ser a melhor. Pelo menos comparar um grupo que está usando o remédio com um que não está usando de maneira randomizada, nas mesmas condições, com acesso ao mesmo tratamento de suporte, isso a gente tem que fazer.

Numa pesquisa tradicional isso levaria anos para ser feito. O que a gente está fazendo agora é realmente uma situação de emergência. Não dá pra pular mais etapas do que isso. Isso que é difícil explicar. As pessoas querem que o remédio seja liberado sem

saber nada sobre ele. Isso não dá. Se a gente pular tanta etapa assim, a gente pode prejudicar pessoas.

O que achou da decisão do Ministério da Saúde de oferecer o tratamento com cloroquina?

NATALIA PASTERNAK Achei precipitada e perigosa. A gente ainda não sabe se o remédio funciona, não sabe se, caso funcione, para qual fase da doença ele se aplica. Será que vai funcionar melhor como profilático ou na fase mais branda da doença para impedir que a pessoa progrida para o caso grave? Ou será que vai funcionar nas pessoas que já estão mais graves? A gente não sabe. Não tem de onde tirar essa informação com base nos estudos que já existem e que são poucos. Quando o governo libera para usar em casos graves, está baseando essa decisão em quê? A gente não tem essa informação. Por que casos graves? E se for para casos leves? E se for para profilaxia? E se não for para nada? E se prejudicar nos casos graves como a gente viu acontecer com chikungunya, que deu super certo no teste in vitro e quando foi passar para animais, nos primatas, aumentou a carga viral e a febre?

É perigoso tomar essas decisões sem saber o mínimo sobre o vírus e sobre a doença, e a gente ainda está descobrindo muita coisa sobre a fisiologia do vírus. É muito cedo para tomar essa decisão. E essa decisão não é inócua. Não é assim: “Mas que mal tem? Libera aí porque mesmo que não der certo, mal não faz”. Pode fazer mal, é um remédio tóxico, que tem efeitos colaterais fortes como cardiopatia. Então vai liberar para casos graves e a gente sabe que o vírus também ataca o coração. Como vai fazer? O Ministério da Saúde liberou dizendo que é aconselhável fazer eletrocardiograma antes de administrar o remédio. Quantos hospitais no Brasil, no SUS, tem condição de fazer eletrocardiograma em todos os pacientes antes de administrar o remédio? Qual que vai ser o custo da distribuição e da produção desse medicamento quando esse dinheiro poderia estar sendo direcionado para a compra de equipamentos de segurança, de máscaras, de luvas, que estão fazendo tanta falta agora nos hospitais e vão fazer mais falta ainda. Os profissionais de saúde usam de oito a dez equipamentos de segurança por dia, porque eles precisam trocar muitas vezes ao dia.

Empregar grande parte dos recursos do financiamento da saúde agora para algo que a gente ainda não sabe se funciona, e caso funcione, quem são as populações mais indicadas para receber esse remédio, é um tiro no escuro. Liberou-se para pacientes graves. E se daqui a uma semana sai um trabalho mostrando que a cloroquina funciona, mas como profilático? E daí a gente gastou toda a produção dando para paciente grave sendo que de repente para eles pode ser ruim. A gente não tem informações para tomar essas decisões ainda, por mais triste que seja, por mais difícil que seja esperar pela informação correta, a gente precisa esperar, a gente não pode correr o risco de cometer erros que podem piorar a situação em vez de melhorar, não agora, não no meio de uma epidemia. Ciência não é luxo. Método científico não é luxo, não é frescura. É um método que garante que a gente vai pelo menos minimizar o erro.

Qual o perigo de o presidente divulgar o remédio neste momento?

NATALIA PASTERNAK É absurdo. Tanto que o ministro depois deu uma bronca nele. Qualquer remédio tem efeitos colaterais. As pessoas têm me perguntado muito isso: “Mas vocês não estão exagerando? Até aspirina tem efeito colateral”. Sim, todo remédio tem efeito colateral. Por isso que a gente sabe. Esse remédio já foi estudado para a malária e para doenças autoimunes. E os efeitos colaterais dele não são brandos. São graves. Isso não quer dizer que todo mundo que tomar vai ter efeito colateral. Eu escuto muito: “Eu tomei não sei quantas vezes para a malária e nunca me deu nada”. Ótimo. Mas não é assim para todo mundo. É por isso que a gente testa num número grande de pessoas. Tem pessoas que sofreram efeitos colaterais graves com esse remédio. Ele é um remédio que afeta fígado, coração, visão, audição, não é para tomar sem acompanhamento médico. As pessoas que têm doenças autoimunes tomam esse remédio com acompanhamento médico. Elas não tomam por conta própria. E o presidente da República ficar falando: "Compre isso aqui, tome". É um absurdo.

As pessoas foram às farmácias e compraram todo o estoque, agora tem pacientes de lúpus e artrite reumatóide que estão sem remédio. Antes podia comprar sem receita, agora a Anvisa restringiu. Além do mau exemplo das pessoas correrem para comprar, uma consequência é que o presidente gera uma polarização política em torno de uma questão que deveria ser só científica. Quando eu falo que tem que testar a cloroquina, recebo mensagens: “O presidente falou que é bom, você é de esquerda”. Não interessa qual é a minha posição política, o que interessa é que não é uma questão política, não é o time do Bolsonaro contra o time da esquerda. É uma questão científica. Ninguém está torcendo para o vírus, ninguém está torcendo contra o governo. Ninguém deveria ser do time do vírus ou do Bolsonaro. Todo mundo deveria ser do time da ciência, porque é só com a ciência que a gente vai ter resposta para enfrentar essa pandemia.

Quando poderemos ter remédios e vacinas contra o novo coronavírus?

NATALIA PASTERNAK Vacina vai demorar, é algo que se produz para dar a milhões, a bilhões de pessoas. Vai demorar, ela precisa ser muito bem testada. Eu não vejo uma vacina no mercado antes de um ano e meio a dois anos. Acho que é impossível. Remédio, para fazer bem feito, demoraria também, no mínimo uns dois anos. Para fazer testes clínicos de remédios que já existem, demora pelo menos alguns meses. Isso é muito importante para as pessoas terem em mente. A Organização Mundial de Saúde está testando quatro remédios, desse jeito, sem placebo, sem duplo-cego, do jeito que dá para fazer. Mas estão testando pelo menos com grupo controle. Não adianta fazer um trabalho como foi o dos franceses, que não tinha grupo de controle. A OMS está fazendo. Agora, mesmo que a gente comprove que um desses funciona, quanto tempo demora para produzir para o mundo inteiro? Muito provavelmente não vai ser para esse surto, vai ser para o próximo. E vale a pena fazer um trabalho bem-feito, que não sei se está sendo feito.

Entendo que tem que fazer na pressa, mas alguém precisa também fazer um estudo completo, randomizado, duplo-cego, com grupo placebo, porque a gente precisa ter certeza de que o remédio funciona, de que é bom para o próximo surto. A gente precisa

estar mais bem preparado da próxima vez que isso acontecer. É imprescindível que ao mesmo tempo que tenha essas pesquisas mais rápidas, com urgência, que tenha também uma pesquisa bem-feita.

06/04/2020

Fiocruz investiga ação de antirretrovirais contra Covid-19

[Fundação Oswaldo Cruz \(Fiocruz\)](#)

Pesquisa da Fiocruz constatou que o medicamento Atazanavir, utilizado no tratamento do HIV, foi capaz de inibir a replicação viral, além de reduzir a produção de proteínas que estão ligadas ao processo inflamatório nos pulmões e, portanto, ao agravamento do quadro clínico da doença. Os especialistas também investigaram o uso combinado do atazanavir com o ritonavir, outro medicamento utilizado para combater o HIV.

O estudo foi publicado nesta segunda-feira (6/4) na [plataforma internacional BiorXiv](#), em formato de pré-print, seguindo a tendência do estudo e do reposicionamento de medicamentos no enfrentamento da emergência sanitária. “A análise de fármacos já aprovados para outros usos é a estratégia mais rápida que a Ciência pode fornecer para ajudar no combate à Covid-19, juntamente com a adoção dos protocolos de distanciamento social já em curso”, aponta Thiago Moreno, pesquisador da Fiocruz, que lidera a iniciativa.

O pesquisador ressalta que os medicamentos propostos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) estão mais próximos de se tornarem terapias para os pacientes com Covid-19. Ele observa que, no entanto, mais alternativas são necessárias, especialmente substâncias já em produção nacional e com perfil de segurança superior a algumas destas moléculas inicialmente propostas pela OMS. Reforça também o alerta sobre os riscos da automedicação, uma vez que cada paciente deve ser assistido por seu médico, que deverá acompanhar o tratamento, especialmente no caso de novas doenças e remédios reposicionados.

A pesquisa, coordenada pelo Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (CDTS/Fiocruz), envolve cientistas do Instituto Oswaldo Cruz (IOC/Fiocruz) – incluindo os Laboratórios de Vírus Respiratórios e do Sarampo, de Imunofarmacologia, de Biologia Molecular e Doenças Endêmicas, e de Pesquisas sobre o Timo – e do Instituto

Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/Fiocruz), além do Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino e da Universidade Iguazu.

Modelagem molecular e testes com células

Considerando que trabalhos científicos anteriores já haviam apontado a protease viral 'Mpro' – uma enzima capaz de permitir que as proteínas do vírus sejam fabricadas corretamente – como um alvo central na busca de medicamentos para o novo coronavírus, os pesquisadores voltaram seus olhos para o potencial de uso do atazanavir.

Além de possuir ação sobre a Mpro, também existiam indícios da atuação da medicação sobre o trato respiratório, o que chamou a atenção dos cientistas na fase de seleção das substâncias a serem investigada.

Os pesquisadores realizaram três tipos de análises: observaram a interação molecular do atazanavir com a região específica de interesse do vírus Sars-CoV-2 (a Mpro), realizaram experimentos com esta enzima e testaram o medicamento *in vitro*, em células infectadas. Também foram realizados experimentos comparativos com a cloroquina, que vem sendo incluída em diversos estudos clínicos mundialmente, neste caso os resultados obtidos apenas com o atazanavir e em associação com o ritonavir foram melhores que os observados com a cloroquina o que motiva a equipe a avançar nestes estudos.

Do ponto de vista da produção nacional do medicamento, em um cenário de possível adoção como estratégia clínica, vale destacar que a produção nacional do insumo é realizada pelo Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos/Fiocruz).

Financiamento

O estudo contou com recursos financeiros da Fiocruz, da Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (Faperj) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal (Capes). A iniciativa é realizada no âmbito do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Inovação em Doenças Negligenciadas, liderado pelo CTDS/Fiocruz e financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

<https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/07/ddt-covid-19.pdf>

Ministério da Saúde publica guia com evidências científicas sobre diagnóstico e tratamento para coronavírus

Publicado: Terça, 07 de Abril de 2020, 18h45 Última atualização em Terça, 07 de Abril de 2020, 18h51

Estão reunidas em um único documento as orientações existentes para o enfrentamento da doença. A atualização das evidências científicas será periódica, conforme surgirem novos dados da doença

O Ministério da Saúde reuniu em um só documento evidências científicas de todo o mundo relacionadas à prevenção, diagnóstico, tratamento e monitoramento de pacientes infectados por coronavírus (COVID-19). Além de concentrar tudo o que se sabe sobre a doença até agora, apresenta as orientações da Organização Mundial da Saúde (OMS) e será atualizado sempre que surgirem novos dados. A publicação “Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19” foi lançada nesta terça-feira (7) e apresenta orientações tanto para a atuação dos profissionais de saúde quanto para prevenção à doença pela população.

A publicação tem como objetivo oferecer orientações ao enfrentamento da COVID-19 no Sistema Único de Saúde (SUS). Traz estudos e informações práticas sobre as formas de transmissão, tratamentos de suporte e triagem para identificação de grupos de risco, além de direcionar o tratamento medicamentoso para controle dos sintomas da doença. E, ainda, orienta sobre os casos em que é necessário o uso de aparelhos de auxílio à respiração de pacientes, com a indicação do tipo de equipamento, como inaladores e oxigenoterapia.

As diretrizes destacam a importância das medidas de prevenção como forma de evitar a progressão e o aumento do número de casos. Apresenta, ainda, dados recentes que mostram que pessoas assintomáticas são as maiores responsáveis pela elevada transmissão da doença. Por isso, ressalta a importância do distanciamento social de casos suspeitos e das medidas de higiene, como lavar as mãos com frequência, evitar contato próximo com as pessoas, bem como da higienização de ambientes.

As Diretrizes destacam que a forma mais eficaz para a desinfecção é com álcool (62% a 71%), peróxido de hidrogênio a 0,5% (água oxigenada) ou hipoclorito de sódio (água sanitária diluída em água).

Essas Diretrizes foram elaboradas em parceria com o Hospital Alemão Oswaldo Cruz, por meio do Programa de Apoio ao Desenvolvimento do SUS (PROADI-SUS) e conta com a colaboração dos Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) do Hospital Sírio Libanês e do Hospital Moinhos de Vento e apoio da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB).

Coronavírus: Brasil atinge recorde de mortes em um único dia

O Ministério da Saúde atualizou na tarde desta quarta-feira (08/04/2020) os números do coronavírus no Brasil. Até o momento, são 15.927 casos confirmados, com 800 mortos. Entre o boletim de terça-feira e o de quarta, foram 123 mortes a mais, recorde em um único dia. Só o [município do Rio de Janeiro](#) já registrou 11 mortes em três das maiores comunidades: Rocinha, Vigário Geral e Manguinhos. [Confira mais dados do novo boletim do Ministério da Saúde.](#)

Até quando será necessário adotar o isolamento social no Brasil

Também correspondente da Gazeta do Povo em Brasília, Kelli Kadanus traz um prognóstico sobre as medidas de isolamento social. Pode ainda ocorrer um bloqueio total, ou lockdown, que é o nível mais alto de segurança, mas a tendência é de panoramas diferentes por regiões. [Clique e entenda melhor as diretrizes sobre isolamento social no Brasil.](#)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Até a finalização deste trabalho a partir de uma revisão da Literatura e das notícias da imprensa nacional e internacional explicitadas neste artigo, não há evidências científicas sobre um tratamento que possa prevenir a infecção por COVID-19 ou ser utilizado com 100% de eficácia no tratamento, embora estejam em estudo medicamentos e terapias com resultados preliminares promissores. Como se trata de uma nova doença, diversos estudos estão em andamento e, por isso, novas opções terapêuticas poderão ser sugeridas. Por isso, as orientações de tratamentos medicamentosos específicos ou mesmo de suporte serão atualizadas periodicamente no documento.

Na análise sobre o andamento de pesquisas com a cloroquina, as “Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19” fornecem orientações para uso do medicamento como opção para quadros graves (pacientes hospitalizados com pneumonia viral). Contudo, o seu uso se restringe a casos confirmados e deve ser feito conforme a orientação médica e em conjunto com outras medidas de suporte. No documento, profissionais podem ter direcionamento sobre a prescrição das doses e demais informações. O Ministério da Saúde está monitorando os estudos de eficácia e segurança da cloroquina / hidroxicloroquina em pacientes com COVID-19 e, em qualquer momento, poderá modificar sua recomendação quanto ao uso destes fármacos, baseado na melhor evidência disponível. O médico Infectologista Marcos Lacerda da Fundação Medicina Tropical do Amazonas alertou que o uso profilático da cloroquina não é recomendado e vem sendo desestimulado por cientistas e pesquisadores conforme orientou a seguir:

“A Associação Americana de Doenças Infecciosas publicou um guia de tratamento e manejo de pacientes com Covid. Nesse guia, eles são muito enfáticos em dizer que as pessoas só devem usar cloroquina ou azitromicina no ambiente de pesquisa. Elas têm que estar sendo monitoradas por um médico e sob um regime de pesquisa clínica para que se possa fazer o uso da medicação. O uso como profilático, não há qualquer evidência no planeta de pessoas que usam cloroquina não vão desenvolver forma grave ou não. A população tem que ficar atenta”. Ele destacou a importância do distanciamento social como mecanismo comprovadamente capaz de reduzir a proliferação do coronavírus. “É importante dizer que existe uma ferramenta altamente eficaz contra a Covid, que é as pessoas não se exporem. Se as pessoas não saírem de casa, elas não têm condições de pegar Covid-19. Não temos vacina, e a cloroquina, com ou sem azitromicina, não há evidência alguma no planeta de que vá impedir de pegar o vírus”, frisou.

Vale ressaltar que o Brasil, por meio do Ministério da Saúde, uniu-se a 45 países para investigar a eficácia de tratamentos para a Covid-19. Coordenado no país pela Fiocruz, o estudo é da Organização Mundial de Saúde (OMS) e tem buscado evidências sobre os resultados de quatro medicamentos, são eles: cloroquina e a hidroxicloroquina, usadas contra a malária e doenças autoimunes; Combinação de remédios contra HIV, formada por lopinavir e ritonavir; Combinação de Lopinavir e

Ritonavir em conjunto com a substância Interferon beta-1b, usada no tratamento de esclerose múltipla; e Antiviral Remdesivir, desenvolvido para casos de ebola.

Em decorrência dos argumentos elencados, diferentes medidas têm sido adotadas para tentar conter o aumento do número de infecções. Até o momento, não temos nenhum estudo que comprove com rigor a eficácia de tratamentos específicos contra o COVID-19. A ação de tratamentos promissores como a cloroquina, o remdesivir, antivirais, anticitocinas e imunoglobulinas é baseada em estudos menores, pré-clínicos ou sem controle adequado. Algumas organizações e sociedades médicas endossam diferentes protocolos, principalmente para pacientes mais graves. Além disso, mais de 350 estudos clínicos estão em andamento ao redor do mundo testando essas e outras terapias. O Ministério da Saúde vem reunindo esforços para organizar os serviços de saúde para o atendimento de pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado de COVID-19, bem como qualificar esse atendimento. Entre essas medidas, estão o Plano de Contingência Nacional para Infecção Humana pelo Novo Coronavírus, o Protocolo de Manejo Clínico do Coronavírus (COVID-19) na Atenção Primária à Saúde, as Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da Doença, entre outros.

Mediante a ausência de informações detalhadas e completas do comportamento, da morbidade e da letalidade do Novo Coronavírus, e com a possibilidade do Sistema de Saúde não ser capaz de absorver a demanda crescente de pacientes, a opção pelo isolamento horizontal, onde toda a população que não executa atividades essenciais precisa seguir medidas de distanciamento social, é a melhor estratégia no momento. Além do impacto no cuidado dos pacientes, o isolamento horizontal é uma estratégia que permite ganhar tempo para entender melhor a doença e para implantar medidas que permitam a retomada econômica do país.

Portanto, a partir da Revisão ampla da Literatura Científica, podemos inferir de forma crítica e epistemológica as ações para o enfrentamento da crise atual desencadeada pela Pandemia do Novo Coronavírus em alguns pilares:

1. Entender que o atual momento é marcado por enorme falta de informação e grande incerteza em relação a Covid-19. Essa incerteza se aplica à história natural da doença e sua evolução, ao impacto final no nível de saúde das pessoas e da sociedade, ao tempo que a sociedade vai ter que conviver com uma mudança radical no seu dia a dia, e aos possíveis desdobramentos sociais e econômicos consequentes à doença e às medidas que vão sendo tomadas.

Um nível de incerteza muito alto obriga gestores a rever quase que diariamente, com bases em novas informações que vão sendo acumuladas, as escolhas, políticas e ações que foram previamente determinadas. Isso torna crítica a capacidade de gerar informação detalhada, completa e confiável, em tempo real.

2. Estruturar os sistemas de saúde público e privado para que tenham a capacidade de oferecer os cuidados necessários para a população, durante o período da epidemia a após o seu término. O sistema de saúde vai ter que administrar uma enorme demanda reprimida ao término da crise da Covid-19.

3. Tomar medidas que permitam ao Sistema de Saúde atender todos os que necessitam de cuidado durante a crise da Covid-19:

- 3.a. Reduzir o volume da entrada simultânea de novos pacientes no Sistema de Saúde para que se consiga atender tanto aqueles com diagnóstico de Covid-19 quanto aqueles com outras doenças e problemas que não podem ter o seu cuidado postergado.

- 3.b. Aumentar a capacidade do Sistema de Saúde para atender com qualidade a uma demanda aumentada de pacientes, estruturando a operação de forma que ela seja segura para os profissionais de saúde, e trabalhando em iniciativas voltadas a hospitais, leitos, equipamentos como respiradores, Equipamentos de Proteção Individual (EPI) e Recursos Humanos.
- 3.c. Iniciar programas de Telemedicina que vão auxiliar nos processos de diagnóstico e tratamento, permitindo que isso seja conseguido mantendo o distanciamento que protege profissionais e pacientes.
4. Iniciar uma estratégia que permita estruturar e coordenar a retomada das atividades normais do dia a dia e da economia.
5. Iniciar programas e pesquisas para avaliar as melhores estratégias de diagnóstico, prevenção, tratamento e monitoramento da COVID-19 e suas consequências.
6. Criar um programa de Informação e Inteligência que consolide todas as informações críticas que vão permitir entender a doença e suas consequências e definir as políticas e ações adequadas.
7. Trabalhar o Brasil com o detalhamento necessário por Estados ou regiões, permitindo que as ações e políticas sejam implementadas na sequência ideal nas diferentes regiões do país, auxiliando nas estratégias de logística e transferência de recursos de uma parte do país para outra. Isso irá atenuar a compra de insumos e equipamentos de forma simultânea para todo o país, algo relevante não só pelo custo financeiro, mas também por uma possível escassez de recursos para compra que pode acontecer em diferentes momentos ao longo da crise.
8. Pesquisar na busca de Vacinas e Tratamentos que atuem sobre a Covid-19.

Referências

- ANA PAULA. Fiocruz (org.). Coronavírus. 2020. Disponível em: Acesso em: 17 abr. 2020.
- CORTEGIANI, Andrea et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. Journal Of Critical Care. Itália, p. 1-5. mar. 2020. Disponível em. Acesso em: 15 abr. 2020.
- FIOCRUZ (org.). Como o coronavírus é transmitido? 2020. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/pergunta/como-o-coronavirus-e-transmitido>. Acesso em: 20 mar. 2020.
- [FIOCRUZ \(org.\). Farmanguinhos cloroquina. 2017. Disponível em: https://www.far.fiocruz.br/wp-content/uploads/2017/02/Cloroquina-ProfSaude.pdf. Acesso em: 17 abr. 2020.](https://www.far.fiocruz.br/wp-content/uploads/2017/02/Cloroquina-ProfSaude.pdf)
- AMHB, Associação Médica Homeopática Brasileira. Comunicado Oficial Amhb, 31 jan. 2020. Disponível em: Acesso em: 25 mar. 2020.
- BRASIL. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. Nota técnica nº 04/2020 GVIMS/GGTES/ANVISA: 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 (2019- ncov), 30 jan. 2020a. Disponível em: Acesso em: 05 abril. 2020.

- Ministério da Saúde. Coronavírus e novo coronavírus: o que é, causas, sintomas, tratamento e prevenção, [s.d.] a. Disponível em: Acesso em: 14 fev. 2020.
- Ministério da Saúde. [MAPA] Novo coronavírus: Veja lista de hospitais que serão referência no Brasil, 30 mar. 2020b. Disponível em: Acesso em: 14 fev. 2020.
- Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 4, de 28 de setembro de 2017: Consolidação das normas sobre os sistemas e os subsistemas do Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União. Brasília – DF, 28 set. 2017. Disponível em: Acesso em: 04 abr. 2020
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico COE nº 02. Infecção Humana pelo Novo Coronavírus (2019-nCoV), 07 fev. 2020f. Disponível em: Acesso em: 06 abr. 2020.
- <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727>
PharmD; Marquerite L. Monogue, PharmD ; Tomasz Z. Jodlowski, PharmD.
- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996>
Philippe Gautret, Jean-Christophe Lagier, Philippe Parola, Van Thuan Hoang.
- <https://www.jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2020.35.e79> Jaegyun Lim , Seunghyun Jeon, Hyun-Young Shin, Moon Jung Kim, Yu Min Seong, Wang Jun Lee, Kang-Won Choe, Yu Min Kang , Baekseung Lee, e Sang-Joon Park
- GAUTRET, Philippe et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an openlabel non-randomized clinical trial. International Journal Of Antimicrobial Agents. França, p. 1-24. 17 mar. 2020. Disponível em: https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/Hydroxychloroquine_final_DOI_IJAA.pdf. Acesso em: 20 mar. 2020.
- MARIZ, Renata; SOUZA, André de (org.). Ministério da Saúde diz que cloroquina é promissora, mas não deve ser comprada nas farmácias. 2020. O Globo. Disponível em: <https://oglobo.globo.com/sociedade/ministerio-da-saude-diz-que-cloroquina-promissora-mas-nao-deve-ser-comprada-nas-farmacias-24316888>. Acesso em: 20 mar. 2020.
- UNGER, Nathan R.; GAUTHIER, Timothy P.. Antimicrobianos inibidores da síntese proteica. In: WHALEN, Karen. Farmacologia Ilustrada. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016. p. 506-508.