

SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA ATUAL SOBRE OS MEDICAMENTOS A RESPEITO DO NOVO CORONAVÍRUS: UMA REVISÃO DA LITERATURA SOBRE FARMACOLOGIA 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, Membro 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

Não adianta construir hospitais de campanha, um atrás do outro, centenas, milhares e milhares de leitos.

Não será suficiente.

Ademais, a sociedade não tem recursos financeiros suficientes para transformar o país em um hospital de campanha.

Se tivesse, não existem respiradores suficientes.

Se existissem, não há médicos e enfermeiros e fisioterapeutas suficientes ou no Brasil, ou, importando.

Se houvesse, não existem medicamentos suficientes para sedação, analgesia, toda sorte de medicamentos de apoio.

Os recursos não são infinitos.

São finitos. E jamais serão suficientes.

O Brasil precisa fugir de tornar-se "case" mundial e histórico.

Lembrar que:

Para não mais haver crescimento na curva de óbitos é preciso, antes, 15-20-30 dias antes, já não haver crescimento na curva de casos novos.

No momento o número de casos novos continua crescendo...., e a ritmo cada vez mais acelerado. Curva de casos novos.

Não adianta construir hospitais.

Tem que tirar todas as pessoas das ruas.

Não tem saída. Não existe plano B.

Este paradigma já existia. Continua existindo. Tem ficado mais claro e mais evidente.

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.

Avanço da Covid-19

Em 1 mês, Brasil salta de 244 mortes por coronavírus para 6 mil

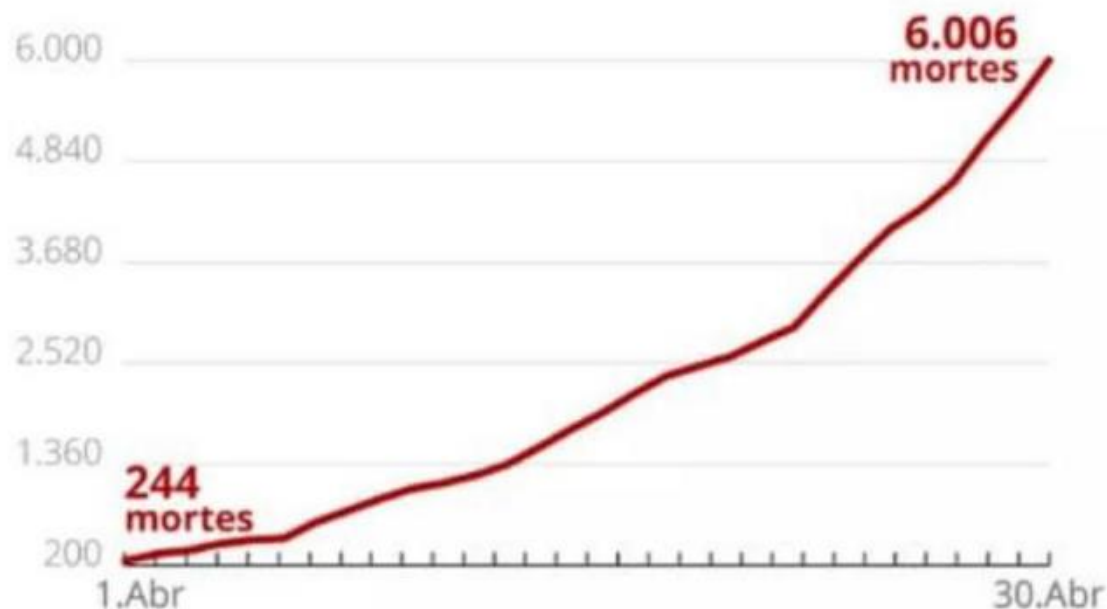


Figura 1: Dados atuais da disseminação do novo Coronavírus (AGÊNCIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 01/05/2020).

Conforme ressaltaram os autores Ananias Alves Cruz e Johnson Pontes de Moura no artigo intitulado: “considerações sintomáticas e medicamentosas a respeito do novo coronavírus: uma revisão da literatura sobre farmacologia, efeitos adversos, fisiopatogenia e formas de tratamento da covid-19”, a Atividade pró trombótica atípica mais endotelite disseminada (cita o estudo que trouxe aqui recentemente no artigo) e, por conseguinte, os profissionais de saúde deverão atuar nestas duas frentes parece ser o caminho pra reduzir morbidade e mortalidade nos casos graves. Johnson Moura também ressalta no artigo publicado que O SARS-CoV-2, diferentemente dos outros da mesma família (SARS-CoV e MERS), liga sua proteína Spike (S) a diversos receptores situados na membrana plasmática de células de vários tecidos e órgãos do corpo humano!!! Isso faz com que a sua ação atinja não apenas os pulmões (pneumonia e trombose - tempestade de citocinas ou ACE2), mas também de forma sistêmica no sangue e nos vasos sanguíneos (tecido endotelial). Portanto, Atua neste sentido no enfraquecimento da célula cardíaca (célula estriada cardíaca - discos intercalares), e também na redução no transporte de oxigênio pela molécula de hemoglobina, alterando a ligação do Ferro 2 para Ferro 3 que é altamente tóxico!!! Além disso, o Sars-COV-2 altera a eficácia na redução de oxigênio na molécula de Hemoglobina, de forma a alterar o estado de oxidação de Fe^{2+} para Fe^{3+} . Portanto, em decorrência dos argumentos elencados no artigo publicado, ocorre a sensação de falta de ar intensa nos casos em estado grave dos infectados pelo novo CoronaVirus.



Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19

Quan-Xin Long^{1,3}, Bai-Zhong Liu^{2,3}, Hai-Jun Deng^{1,3}, Gui-Cheng Wu^{3,4,13}, Kun Deng^{5,13}, Yao-Kai Chen^{6,13}, Pu Liao⁷, Jing-Fu Qiu⁸, Yong Lin⁹, Xue-Fei Cai¹, De-Qiang Wang¹, Yuan Hu¹, Ji-Hua Ren¹, Ni Tang¹, Yin-Yin Xu², Li-Hua Yu², Zhan Mo², Fang Gong², Xiao-Li Zhang², Wen-Guang Tian², Li Hu², Xian-Xiang Zhang^{3,4}, Jiang-Lin Xiang^{3,4}, Hong-Xin Du^{3,4}, Hua-Wen Liu^{3,4}, Chun-Hui Lang^{3,4}, Xiao-He Luo^{3,4}, Shao-Bo Wu^{3,4}, Xiao-Ping Cui^{3,4}, Zheng Zhou^{3,4}, Man-Man Zhu⁵, Jing Wang⁶, Cheng-Jun Xue⁶, Xiao-Feng Li⁶, Li Wang⁶, Zhi-Jie Li⁷, Kun Wang⁷, Chang-Chun Niu⁷, Qing-Jun Yang⁷, Xiao-Jun Tang⁸, Yong Zhang⁸, Xia-Mao Liu⁹, Jin-Jing Li⁹, De-Chun Zhang¹⁰, Fan Zhang¹⁰, Ping Liu¹¹, Jun Yuan¹, Qin Li¹², Jie-Li Hu^{1,12}, Juan Chen^{1,12} and Ai-Long Huang^{1,12}

We report acute antibody responses to SARS-CoV-2 in 285 patients with COVID-19. Within 19 days after symptom onset, 100% of patients tested positive for antiviral immunoglobulin-G (IgG). Seroconversion for IgG and IgM occurred simultaneously or sequentially. Both IgG and IgM titers plateaued within 6 days after seroconversion. Serological testing may be helpful for the diagnosis of suspected patients with negative RT-PCR results and for the identification of asymptomatic infections.

The continued spread of coronavirus disease 2019 (COVID-19) has prompted widespread concern around the world, and the World Health Organization (WHO), on 11 March 2020, declared COVID-19 a pandemic. Studies on severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East respiratory syndrome (MERS) showed that virus-specific antibodies were detectable in 80–100% of patients at 2 weeks after symptom onset^{1–3}. Currently, the antibody responses against SARS-CoV-2 remain poorly understood and the clinical utility of serological testing is unclear⁴.

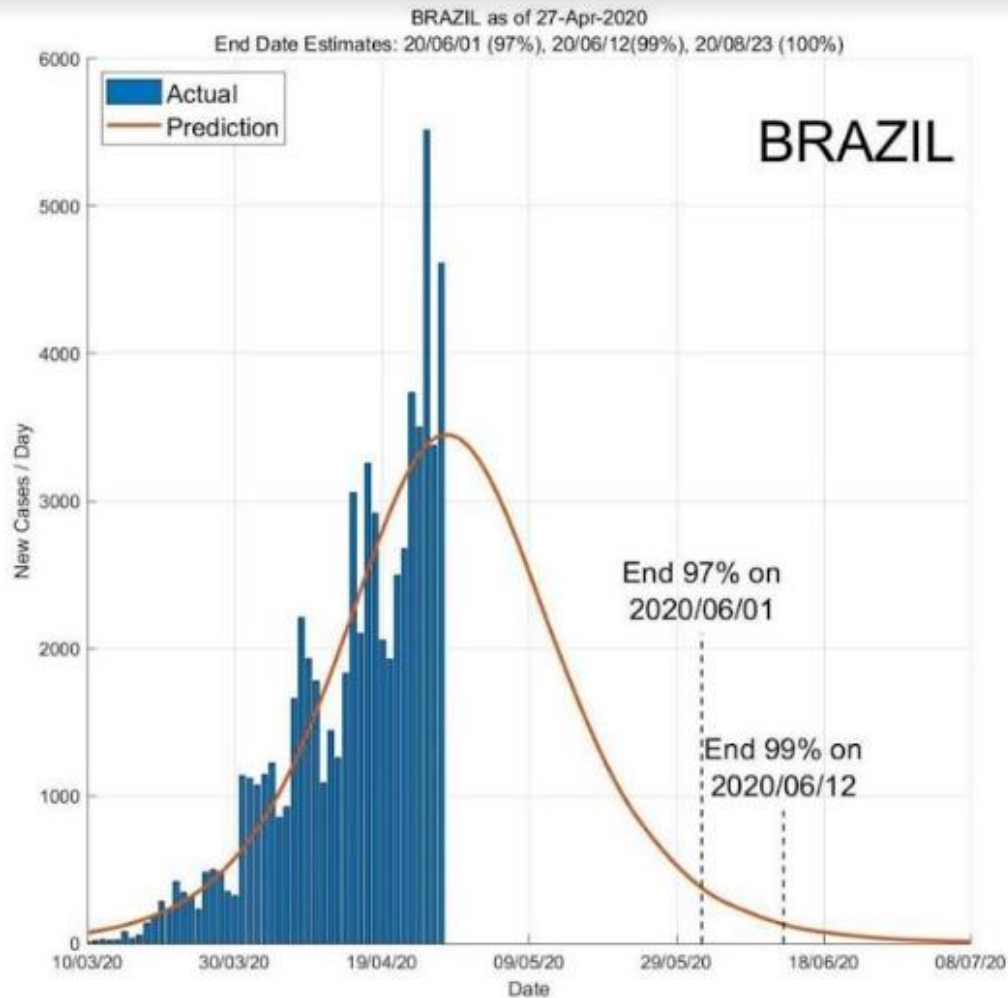
A total of 285 patients with COVID-19 were enrolled in this study from three designated hospitals; of these patients, 70 had sequential samples available. The characteristics of these patients

a peak of 94.1% approximately 20–22 days after symptom onset (Fig. 1a and Methods). During the first 3 weeks after symptom onset, there were increases in virus-specific IgG and IgM antibody titers (Fig. 1b). However, IgM showed a slight decrease in the >3-week group compared to the ≤3-week group (Fig. 1b). IgG and IgM titers in the severe group were higher than those in the non-severe group, although a significant difference was only observed in IgG titer in the 2-week post-symptom onset group (Fig. 1c, $P=0.001$).

Sixty-three patients with confirmed COVID-19 were followed up until discharge. Serum samples were collected at 3-day intervals. Among these, the overall seroconversion rate was 96.8% (61/63) over the follow-up period. Two patients, a mother and daughter, maintained IgG- and IgM-negative status during hospitalization. Serological courses could be followed for 26 patients who were initially seronegative and then underwent seroconversion during the observation period. All these patients achieved seroconversion of IgG or IgM within 20 days after symptom onset. The median day of seroconversion for both IgG and IgM was 13 days post symptom onset. Three types of seroconversion were observed: synchronous seroconversion of IgG and IgM (nine patients), IgM seroconversion earlier than that of IgG (seven patients) and IgM seroconversion

Figura 2: Artigo publicado no periódico Internacional intitulado “Nature Medicine” sobre novos tratamentos sobre a pandemia do COVID-19.

Vale evidenciar que Segundo o Estudo da Universidade de Singapura, que prevê as datas do fim da pandemia em cada país. O gráfico do Brasil está embaixo. Mas se você abrir o link pode verificar o país de seu interesse: <https://ddi.sutd.edu.sg/> Para isto ocorrer, deve ocorrer consciência coletiva de que o isolamento social é a forma eficaz de combater esta pandemia do novo CoronaVirus.



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. malariae*, 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.

“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 (nCoV). 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).

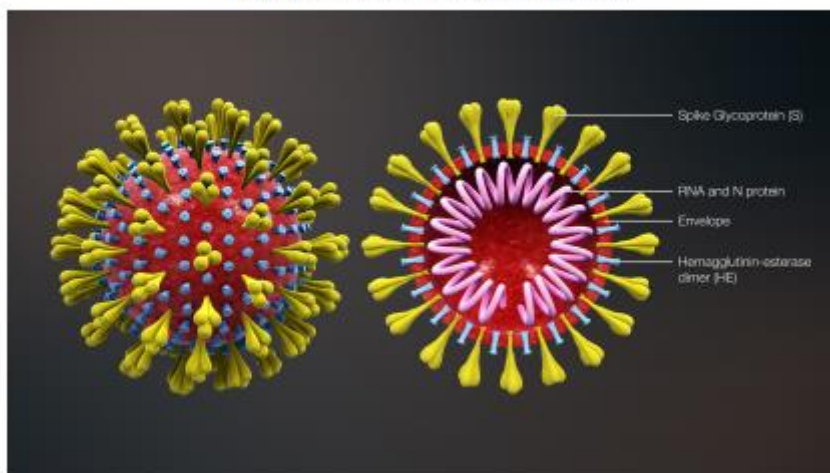
Os CoV estão classificados na ordem Nidovirales, família Coronaviridae, e dividem-se em quatro gêneros que podem causar doenças respiratórias, entéricas, hepáticas e neurológicas, que variam de leve a grave: alphacoronavírus, betacoronavírus, gammacoronavírus e deltacoronavírus (BRASIL, 2020i; DROSTEN,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

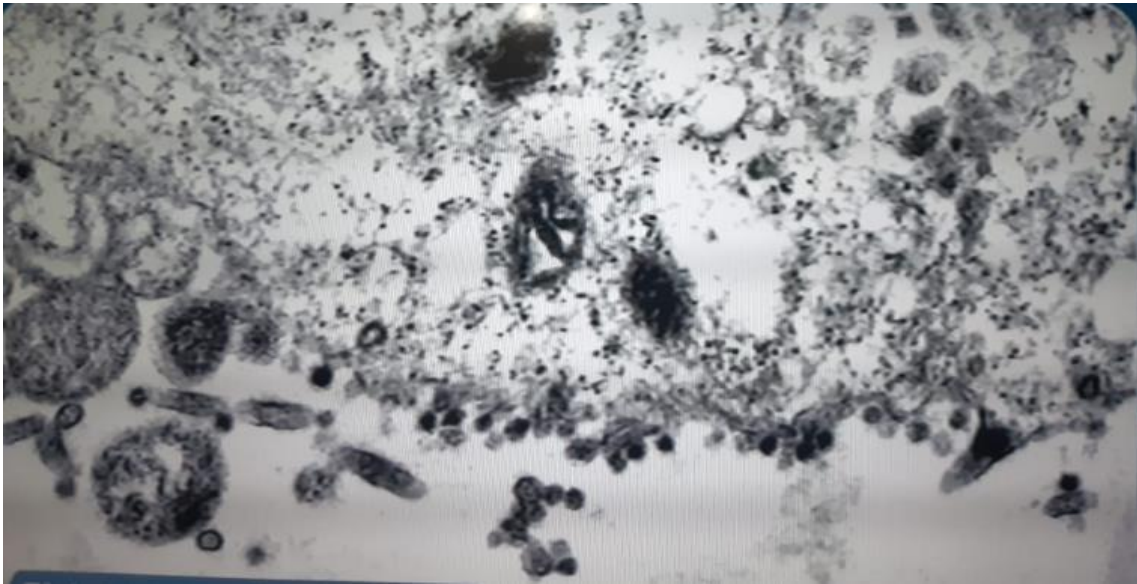
Como a forma de transmissão do SARS-CoV-2 não está elucidada por completo, os cuidados básicos são os mesmos recomendados para redução do risco geral de contrair ou transmitir infecções respiratórias agudas, ou seja, manter uma higiene básica respiratória e das mãos, realizar práticas alimentares seguras 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

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.





PCR em Tempo Real

Segundo a Pesquisadora Gabriela Colichio, o PCR foi Desenvolvido no final dos anos 80 por **Kary Mullis**, que ganhou o **Novel Chemistry Award** por sua descoberta, o PCR revolucionou as técnicas de genética molecular. Usada na rotina de laboratórios para fazer milhões ou bilhões de cópias de DNA que são de interesse do pesquisador, essa técnica pode ser aplicada na identificação genética, medicina forense, análises clínicas, diagnóstico de doenças, controle de qualidade industrial, entre outras.

O que é a tecnologia do PCR?

A tecnologia de PCR baseia-se na **duplicação do DNA in vitro** que pode ser repetida várias vezes, resultando em **milhões de cópias** com apenas um fragmento de DNA. Com essa quantidade de DNA, é possível realizar várias análises. O PCR é um método muito **sensível, específico e rápido**, comparado a outros testes, levando de 2 a 3 horas para apresentar o resultado. Por esse motivo, eles são amplamente utilizados em **infetologia clínica** para a detecção de patógenos e identificação bacteriana e viral, como o COVID-19. Além disso, é utilizado no diagnóstico de **oncologias** e **doenças genéticas**, identificando mutações e predisposição genética para certas doenças.

Fonte: <https://profissaobiotec.com.br/>

Componentes

- Amostra de DNA de interesse: fita de DNA modelo.
- *Primers*: uma curta sequência de nucleotídeos que fornece um ponto de partida para a síntese de DNA pela polimerase Taq.
- **Taq** polimerase: proteína capaz de produzir novas fitas de DNA usando uma fita existente como modelo.
- **Nucleotídeos**: utilizados pela *Taq* polimerase para a construção das novas fitas.
- *Mix Buffer*: buffer que mantém os componentes da reação em um estado ideal.

Processo

A reação é realizada no termociclador, um dispositivo que permite programar a temperatura e o tempo.

- **Desnaturação (95°C)**: aquece a reação para que o DNA desnature, ou seja, a cadeia dupla de DNA se separa, fornecendo um modelo de cadeia única.
- **Recozimento (55°C)**: a temperatura mais baixa faz com que os *primers* se liguem à fita de DNA.
- **Extensão (72°C)**: com o ponto de partida já identificado, a *Taq* polimerase liga a fita sinalizada pelo *primer*. Em seguida, começa a extensão do novo fragmento de DNA, formando novamente uma dupla fita de DNA.

Esse processo é repetido 25 a 35 vezes e geralmente ocorre em 2 a 4 horas, dependendo da extensão da região do DNA a ser copiada. **Os resultados da PCR convencional são visualizados no final do processo.** Esse processo é rápido, porque não apenas o DNA original é usado como modelo, mas também os novos DNAs, que servem como modelos para a síntese de mais cópias. Portanto, esse padrão de crescimento é exponencial, como mostra a figura abaixo:

Fonte: ThermoFisher Scientific

PCR em Tempo Real

Uma **reação em cadeia da polimerase em tempo real (PCR em tempo real)**, também conhecida como **reação em cadeia da polimerase quantitativa (qPCR)** é uma evolução do método de PCR convencional. É baseado na PCR convencional, mas o **resultado é visualizado imediatamente**. Existem dois métodos comuns para a detecção de DNA amplificado:

- Corantes fluorescentes: liga-se a qualquer DNA de fita dupla.
- Sondas de DNA: DNA específico da sequência que é marcado com um repórter fluorescente, que permite a detecção somente após a hibridação da sonda em sua sequência complementar.

Portanto, em qPCR, a amplificação de DNA é monitorada em cada ciclo de PCR. Existem inúmeras aplicações para a cadeia quantitativa da polimerase, e é comumente usado para pesquisas básicas e de diagnóstico.

Referências:

[1] DEEPAK, S. A. et al. Real-time PCR: revolutionizing detection and expression analysis of genes. *Current genomics*, v. 8, n. 4, p. 234-251, 2007.

[2] KUBISTA, Mikael et al. The real-time polymerase chain reaction. *Molecular aspects of medicine*, v. 27, n. 2-3, p. 95-125, 2006.

[3] RAMAKERS, Christian et al. Assumption-free analysis of quantitative real-time polymerase chain reaction (PCR) data. *Neuroscience letters*, v. 339, n. 1, p. 62-66, 2003.

[4] WILHELM, Jochen; PINGOUD, Alfred. Real-time polymerase chain reaction. *ChemBiochem*, v. 4, n. 11, p. 1120-1128, 2003.

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.

[Lopinavir/ritonavir para tratamento da COVID-19?](#)

Estudos atuais da combinação dos medicamentos lopinavir/ritonavir são possíveis candidatos no tratamento da COVID-19?

O antiviral lopinavir/ritonavir, cujo nome comercial é KALETRA®, foi desenvolvido nos anos dois mil e é utilizado, até hoje, em combinação com outros medicamentos

antirretrovirais para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Os dois compostos são utilizados em conjunto para aumentar o tempo de duração do medicamento no plasma.

Como o medicamento atua?

A combinação de lopinavir/ritonavir atua na enzima protease (enzima que ajuda na montagem das partes do vírus), bloqueando sua ação e impedindo a produção de partículas virais (Figura I).

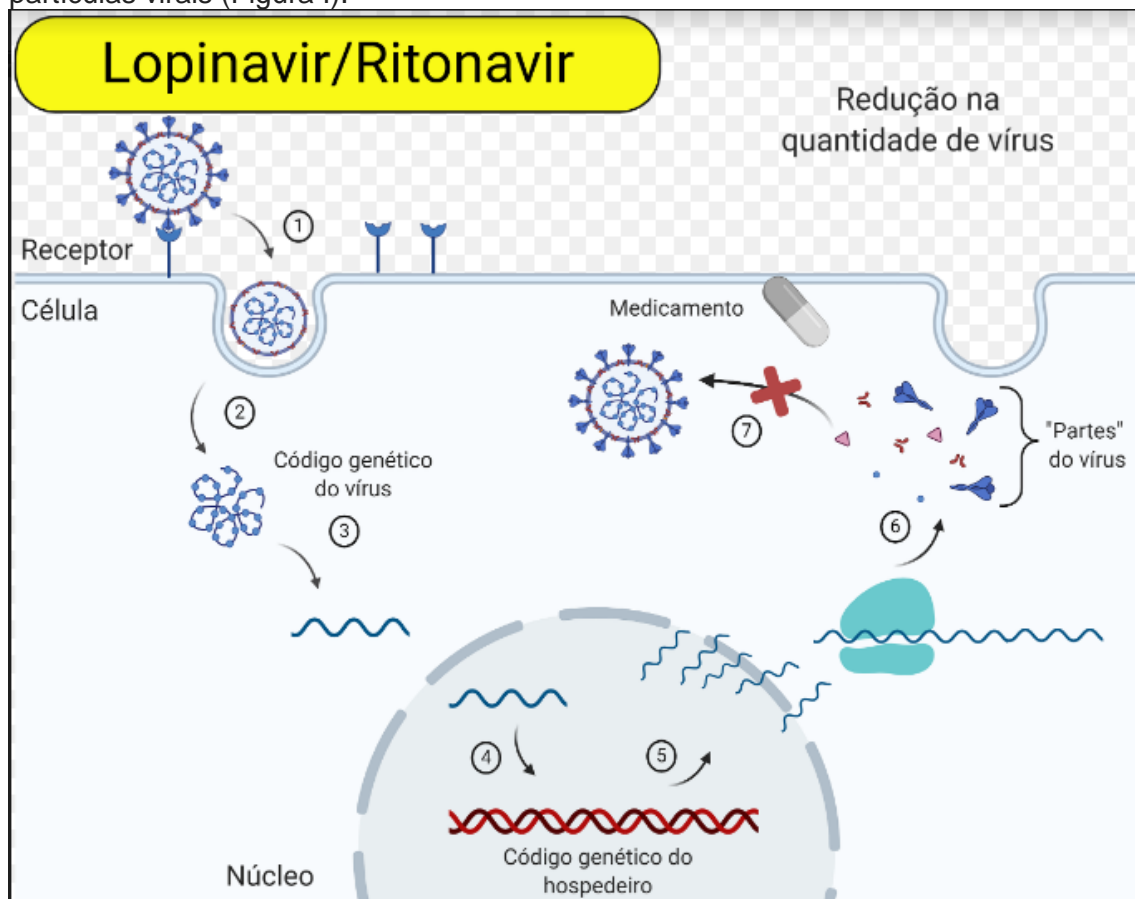


Figura I: Atuação do lopinavir/ritonavir durante a infecção por SARS-CoV-2. Após o contato com o vírus, (1) ele entra na célula do hospedeiro, (2,3) transfere seu código genético para o núcleo, (4,5) a célula incorpora o código genético do vírus ao seu para produzir novas cópias do RNA viral, (6) a célula passa a produzir novas partes do vírus, (7) a montagem dos novos vírus é inibida pela ação do medicamento, o que reduz a quantidade de vírus na célula infectada.

Em qual fase de testes para COVID-19 o medicamento se encontra?

Os testes desta combinação de medicamentos encontram-se na fase clínica, ou seja, em humanos. A seguir irei destrinchar um artigo publicado recentemente que testou o uso do lopinavir/ritonavir em pacientes acometidos pela COVID-19 na China.

Detalhes das Características do estudo:

1. Estudo randomizado (separou-se os grupos de forma aleatória);
2. Controlado;
3. Não foi duplo cego (pesquisadores e pacientes sabiam do tratamento que estava sendo utilizado);
4. Com grupo controle, porém sem grupo placebo (substância que não apresenta nenhum efeito ao organismo).

Grupos de pacientes:

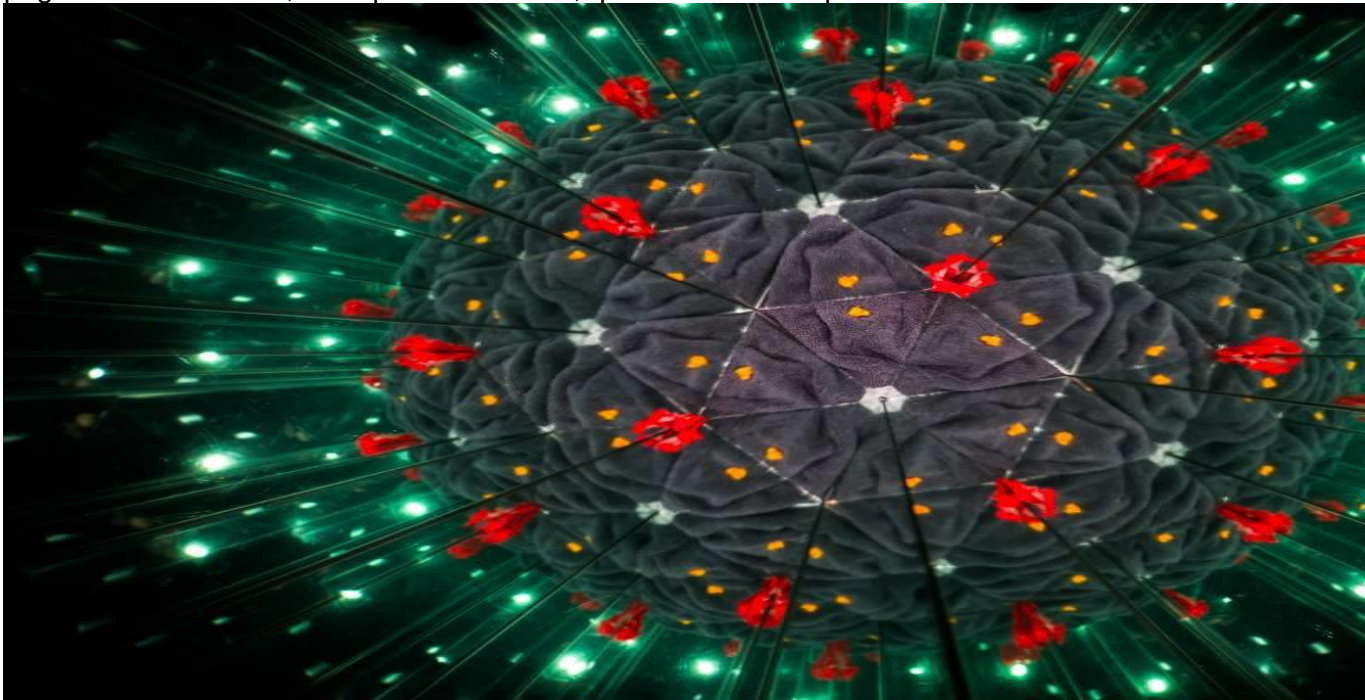
1. 199 pacientes (Hospital de Wuhan-China) que testaram positivo para SARS-CoV-2;
2. Destes 199: 99 receberam lopinavir (400 mg)/ritonavir (100 mg), por via oral, 2x por dia, por 14 dias e receberam os cuidados intensivos padrão. Contudo, 3 foram a óbito dentro de 24 horas do começo do tratamento, restando 96 pacientes;
3. 100 pacientes não utilizaram o medicamento testado, mas receberam cuidados intensivos padrão (pacientes controle);
4. Os pacientes foram acompanhados durante 28 dias de internação.



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.

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>

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 (02 de Maio de 2020), 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 e 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; [Marguerite 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](#) , [Baeckseung 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.