

Cap. 10 - Aspectos clínicos e terapêuticos da COVID-19

Maria Fernanda Rios Grassi	Agostino Strina
Ceuci de Lima Xavier Nunes	Karine de Almeida Araújo Ramos
Sérgio Fernandes de Oliveira Jezler	Luis Fernando S. Castro-de-Araujo
Miguel Andino Depallens	Marinho Marques da Silva Neto
Geraldo Gileno de Sá Oliveira	Luana Leandro Gois
Maurício L. Barreto	Maria Glória Teixeira

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

GRASSI, M. F. R., STRINA, A., NUNES, C. L. X., RAMOS, K. A. A., JEZLER, S. F. O., CASTRO-DE-ARAUJO, L. F. S., DEPALLENS, M. A., SILVA NETO, M. M., OLIVEIRA, G. G. S., GOIS, L. L., BARRETO, M. L., TEIXEIRA, M. G. Aspectos clínicos e terapêuticos da COVID-19. In.: BARRAL-NETTO, M., BARRETO, M. L., PINTO JUNIOR, E. P., and ARAGÃO, E., eds. *Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais* [online]. Salvador: EDUFBA, 2020, pp. 1-35. Aspectos biológicos do SARS-CoV-2 e da COVID-19 collection, n. 1. ISBN: 978-65-5630-044-3. Available from: <https://books.scielo.org/id/hg5rg>. <https://doi.org/10.9771/9786556300443.010>.



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença [Creative Commons Atribuição 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia [Creative Commons Reconocimiento 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Aspectos clínicos e terapêuticos da COVID-19

*Maria Fernanda Rios Grassi¹, Agostino Strina²,
Ceuci de Lima Xavier Nunes³, Karine de Almeida Araújo Ramos⁴,
Sérgio Fernandes de Oliveira Jezler⁵,
Luis Fernando S. Castro-de-Araújo⁶, Miguel Andino Depallens⁷,
Marinho Marques da Silva Neto⁸, Geraldo Gileno de Sá Oliveira⁹,
Luana Leandro Gois¹⁰, Mauricio L. Barreto¹¹, Maria Glória Teixeira¹²*

- 1 Médica pela Universidade Federal da Bahia (UFBA), residência em Doenças Infecciosas pela UFBA, mestrado e doutorado pela Universidade de Paris 7 (França). Professora da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP), pesquisadora titular da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), chefe do Laboratório Avançado de Saúde Pública (LASP) da Fiocruz.
- 2 Médico pela Universidade de Florença, na Itália, especialista em Higiene e Medicina Preventiva pela Universidade de Parma, na Itália, e em Dermatologia e Doenças Sexualmente Transmissíveis pela Universidade de L'Aquila, também na Itália. Diploma em Medicina e Higiene Tropical (DTM&H) pelo Liverpool School of Tropical Medicine, no Reino Unido, pesquisador do Instituto de Saúde Coletiva (ISC) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), pesquisador associado ao Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para Saúde (Cidacs) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).
- 3 Médica pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP). Doutorado em Medicina Interna pela Universidade Federal da Bahia. Infectologista e diretora do Instituto Couto Maia.
- 4 Atualmente, é coordenadora médica do pronto atendimento do Hospital Especializado Couto Maia e médica infectologista do Centro Estadual Especializado em Diagnóstico, Assistência e Pesquisa.
- 5 Graduado em Medicina pela Universidade Federal da Bahia (UFBA), especialista em Pneumologia e mestre em Medicina e Saúde pela UFBA. Atualmente, é professor do curso de Medicina da Faculdade de Tecnologia e Ciências (FTC).
- 6 Professor no Departamento de Psiquiatria da Universidade de Melbourne (Unimelb) – Austrália, PhD em Psiquiatria pela Unimelb, pós-doutorando no Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para a Saúde (Cidacs).
- 7 Médico pela Université de Lausanne, na Suíça. Especialização e mestrado em Saúde da Família pela Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) e Universidade Federal do Sul da Bahia (UFSB). Professor do curso de Medicina da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (UFRB). Pesquisador da Rede CoVida.
- 8 Médico hematologista e hemoterapeuta. Mestre e doutor em Patologia Humana pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Realizou pós-doutorado no Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde da UFBA. É professor adjunto de Hematologia da Universidade do Estado da Bahia (UNEB).
- 9 Médico pela Universidade Federal da Bahia (UFBA); residência em Anatomia a Patológica, mestre em Patologia Experimental pela UFBA, doutor em Imunologia na University College London, no Reino Unido), e pós-doutorado em Biologia Molecular na Cornell University, nos Estados Unidos da América. Pesquisador titular da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).
- 10 Biomédica pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP); mestrado e doutorado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) da Bahia. Professora adjunta da EBMSP e da Universidade Católica de Salvador (UCSal). Pesquisadora do Laboratório Avançado em Saúde Pública (LASP) da FIOCRUZ da Bahia.
- 11 Médico pela Universidade Federal da Bahia (UFBA), mestre em Saúde Comunitária pela UFBA e Ph.D. em Epidemiologia pela London School of Hygiene & Tropical Medicine (LSHTM) de Londres. Professor titular aposentado em Epidemiologia do Instituto de Saúde Coletiva (ISC) da UFBA. Coordenador do Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para a Saúde (Cidacs).
- 12 Médica pela Universidade Federal da Bahia (UFBA), mestre em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), doutora em Saúde Pública e Epidemiologia pelo Instituto de Saúde Coletiva (ISC) da UFBA, professora aposentada de epidemiologia do ISC da UFBA, professora do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (PPGSC) do ISC/UFBA, pesquisadora do Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para a Saúde (Cidacs) da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz).

GRASSI, M. F. R.; STRINA, A.; NUNES, C. de L. X.; RAMOS, K. de A. A.; JEZLER, S. F. de O.; CASTRO-DE-ARAUJO, L. F. S.; DEPALLENS, M. A.; SILVA NETO, M. M. da; OLIVEIRA, G. G. de S.; GOIS, L. L.; BARRETO, M. L.; TEIXEIRA, M. G. Aspectos clínicos e terapêuticos da COVID-19. In: BARRAL-NETTO, M.; BARRETO, M. L.; PINTO JUNIOR, E. P.; ARAGÃO, E. (org.). *Construção de conhecimento no curso da pandemia de COVID-19: aspectos biomédicos, clínico-assistenciais, epidemiológicos e sociais*. Salvador: Edufba, 2020. v. 1. DOI: <https://doi.org/10.9771/9786556300443.010>.

Introdução

No final de 2019, um aglomerado de graves casos de “pneumonia”, inicialmente de origem desconhecida, surgiu em Wuhan, província de Hubei, China. (HUANG et al., 2020) A análise filogenética de isolados virais desses pacientes identificou um novo coronavírus, em estreita relação com o coronavírus SARS-like de morcego na linhagem *Betacoronavirus* 2b. (ZHU et al., 2020) Esse novo vírus – SARS-CoV-2 – pertence à família dos *Coronaviridae*, juntamente com o coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV), e o coronavírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV). (CORONAVIRIDAE STUDY GROUP OF THE INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES, 2020) Tanto o SARS-CoV quanto o MERS-CoV causaram mais de 10 mil casos cumulativos nas últimas duas décadas, com taxas de letalidade de 10% para o SARS-CoV e 37% para o MERS-CoV. (WHO, 2003, 2020a) A doença causada pelo SARS-CoV-2, denominada COVID-19, teve rápida disseminação mundial e a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a pandemia em 11 de março de 2020. (GUPTA et al., 2020) De acordo com dados internacionais oficiais, até 29 de outubro, havia 44.684.011 casos confirmados com 1.176.726 mortes em 190 países. (UNIVERSITY, 2020) Neste momento, Estados Unidos, Índia, Brasil, Rússia,

França e Espanha são os seis países que lideram em número de casos confirmados.

O primeiro paciente com COVID-19 no Brasil foi diagnosticado em São Paulo no dia 26 de fevereiro e era um caso importado da Lombardia, Itália. Desde então, a COVID-19 se espalhou rapidamente com 5.468.270 casos confirmados e 158.456 óbitos até 29 de outubro, colocando o Brasil em 3º lugar no mundo em número de casos confirmados. Um número crescente de sistemas locais de saúde foi gravemente afetado, principalmente devido à alta demanda por leitos de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), e a cidade de Manaus, norte do Brasil, foi a primeira a relatar o colapso desses serviços. (KELLY, 2020)

A COVID-19 tem se mostrado uma séria ameaça à saúde das populações devido ao seu padrão de rápida disseminação e à gravidade dos quadros clínicos que uma parcela significativa dos pacientes infectados desenvolve. Isso resultou no esgotamento dos sistemas nacionais de saúde em todo o mundo (STÜBINGER; SCHNEIDER, 2020) e exigiu dos governos um grande esforço de coordenação, compreendendo várias etapas complexas para enfrentar essa emergência global. Essas etapas variaram desde a reorganização dos cuidados de saúde e vigilância em saúde pública, à logística de fornecimento de Equipamentos de Proteção Individual (EPIs) e ventiladores, até à rápida deliberação e legislação em uma questão muito sensível aos países democráticos, ou seja, o direito dos cidadãos de ir e vir. (WHO, 2020b) Além disso, o tratamento dos pacientes exigia resposta imediata, o que levou a comunidade científica a unir esforços para gerar e compartilhar o máximo de informações no menor tempo possível.

Esta revisão tem como objetivo discutir aspectos relevantes da atual pandemia de COVID-19 com foco na descrição das características virológicas do SARS-CoV-2 e sua patogênese, nas manifestações clínicas, tratamento de suporte e principais terapêuticas emergentes.

Manifestações clínicas

O período de incubação do SARS-CoV-2 varia de 4 a 14 dias, com mediana de cinco dias e, na maioria dos casos, os sintomas surgem quatro a cinco dias após a exposição. (HUANG et al., 2020; ZHAO et al., 2020) A proporção de indivíduos infectados assintomáticos ainda não foi definida com precisão. Em um estudo realizado em quase toda a população de Vò Euganeo, uma pequena cidade de 3.275 habitantes no norte da Itália colocada em *lockdown*, dois dias após a descoberta dos primeiros casos, 39,7% e 44,8% dos indivíduos positivos em duas subseqüentes pesquisas virológicas eram assintomáticos. (LAVEZZO, 2020) O estudo brasileiro de Evolução da Prevalência de Infecção por Covid-19 (EPICOID-19), que incluiu 89.397 pessoas em 133 cidades distribuídas em todas as regiões do país, constatou que 9% dos 2.064 indivíduos soropositivos para SARS-CoV-2 foram assintomáticos. (UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS, 2020) O Estudo Nacional de Soroprevalência (ENE-COVID), conduzido recentemente na Espanha com mais de 61 mil participantes descobriu que 32,7% e 28,5% de todos os indivíduos soropositivos por teste diagnóstico rápido ou imunoenaios, respectivamente, não haviam apresentado sintomatologia para COVID-19. (POLLÁN et al., 2020)

Os sintomas de COVID-19 variam de leves a críticos, incluindo um estado intermediário grave. Em geral, os casos apresentam-se como uma Síndrome Gripal (SG) com febre, tosse, mialgia, disfunções olfativas e gustativas e a maioria dos indivíduos não apresenta manifestações graves ou críticas. (HUANG et al., 2020) Sintomas gastrointestinais, como diarreia, anorexia e náuseas, foram relatados em até 30% dos pacientes na admissão ao hospital. (JIN et al., 2020) Pacientes com sintomas gastrointestinais desenvolvem proporções significativamente maiores de febre, fadiga, falta de ar e cefaleia. (LIN, L., et al., 2020) Disfunções olfativas ou gustativas são observadas em pacientes com quadros de COVID-19

leves a moderados, que podem apresentar-se, isoladas ou em combinação, como primeiros sintomas. Em 417 pacientes de hospitais europeus, quase 80% deles relataram hiposmia ou anosmia, mesmo na ausência de obstrução nasal ou rinorreia, e cerca de 90% relataram alterações gustativas. A recuperação olfatória precoce ocorreu em cerca de 44% dos casos. (LECHIEN et al., 2020)

A pneumonia é uma complicação frequente da COVID-19. Os pacientes geralmente apresentam febre, tosse, dispneia e infiltrados pulmonares bilaterais, nem sempre detectáveis aos raios X. (GRASSELLI et al., 2020) Os principais achados clínicos em casos hospitalizados, relatados pelo Centro Chinês para Controle e Prevenção de Doenças, incluindo aproximadamente 44.500 casos confirmados, foram dispneia e pneumonia leve em 81% dos casos; dos quais 14% eram pacientes graves com hipóxia ou >50% de comprometimento pulmonar em 24-48 horas. Insuficiência respiratória em pacientes críticos, choque ou falência múltipla de órgãos ocorreu em 5% dos casos. (WU; MCGOOGAN, 2020) A Tomografia Computorizada (TC) de tórax é uma ferramenta útil para o diagnóstico precoce da pneumonia COVID-19, com alta sensibilidade, mas baixa especificidade (WANG, Y., et al., 2020b), pois evidencia consolidações lobulares múltiplas bilaterais, principalmente dos lobos inferiores, áreas subsegmentares de consolidação ou opacidade em vidro fosco bilateral, frequentemente em localização subpleural. (AI et al., 2020) É importante ressaltar que uma proporção de pacientes com COVID-19 pode apresentar um nível extremamente baixo de saturação de oxigênio no sangue sem manifestar qualquer sintoma de dificuldade respiratória, situação que foi denominada “hipóxia silenciosa” (WILKERSON et al., 2020) ou “hipoxemia feliz”. (COUZIN-FRANKEL, 2020)

Na China, a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) variou de 41% a 61% dos pacientes internados em UTI; idosos com diabetes ou hipertensão tiveram maior risco de apresentar essa síndrome. (WANG, D. et al., 2020; WU, F. et al., 2020) Na Lombardia, Itália,

1.287 (99%) de 1.300 pacientes internados na UTI precisaram de suporte respiratório e 1.150 (88%) receberam ventilação mecânica. A taxa de mortalidade nessa série foi de 26%. (GRASSELLI et al., 2020)

Outras manifestações críticas da COVID-19 incluem lesão cardíaca aguda, arritmias e choque, descritos em até um terço dos pacientes, especialmente naqueles que requerem cuidados intensivos. (BEIGEL et al., 2020; DUAN et al., 2020; SHEN et al., 2020)

As complicações, incluindo SRAG, lesão renal aguda, distúrbios eletrolíticos, hipoproteinemia e distúrbios da coagulação foram mais comuns em pacientes com lesão cardíaca aguda, comparados com aqueles sem essa condição. A lesão cardíaca aguda foi associada a um maior risco de mortalidade intra-hospitalar. (SHI et al., 2020) As manifestações neurológicas graves, mais frequentes nos pacientes hospitalizados, são representadas por convulsões, acidentes vasculares cerebrais, ataxia e comprometimento do nível de consciência e lesões de músculos esqueléticos. (MAO et al., 2020) As principais manifestações das formas clínicas de COVID-19 estão sintetizadas no Quadro 1.

Quadro 1 – Espectro das manifestações clínicas da COVID-19

COVID-19 Leve	COVID-19 Moderada	COVID-19 Grave
Febre	Febre	Insuficiência respiratória
Cefaléia	Anosmia	Choque
Tosse	Alterações gastrointestinais	Falha múltipla de órgãos
Falta de ar	Tosse	Lesão cardíaca aguda
Anosmia	Dispnéia	Arritmias
Alterações gastrointestinais	Pneumonia	Lesão renal aguda
Mialgia		Alterações eletrolíticas
Fadiga		Hipoproteinemia
		Alteração da coagulação
		Manifestações neurológicas

Fonte: elaborado pelos autores.

Indivíduos de qualquer idade e sexo podem se infectar. No entanto, homens e pessoas com condições clínicas preexistentes correm um maior risco de doença grave. (ZHOU et al., 2020) As comorbidades que mais se relacionam a piores desfechos são: hipertensão, diabetes *mellitus* e obesidade. (CHEN et al., 2020) Em um estudo francês, 85,7% dos pacientes com índice de massa corporal > 35 kg/m² em UTI necessitaram de ventilação mecânica. (SIMONNET et al., 2020)

No tocante à mortalidade geral associada à COVID-19, recente revisão que incluiu 25 estudos, estimou em 0,68% (IC 95% 0,53%-0,82%) a Taxa de Letalidade (TL) global média da doença, desde o início da pandemia até julho de 2020. (MEYEROWITZ-KATZ; MERONE, 2020) Contudo, esse indicador apresenta importantes variações entre países e no tempo. Por exemplo, em março foi 0,2% na Alemanha e 7,7% na Itália (LAZZERINI; PUTOTO, 2020), e, no mundo, era 3,6% no meio daquele mês, estabilizando-se em valores próximos a 7% nos dois meses subsequentes, e 2,6% no início de novembro. (MORTALITY..., 2020) A letalidade por COVID-19 varia muito com a idade dos pacientes. Por exemplo, na China e na Itália, observou-se que no início da pandemia a letalidade era, respectivamente, de 0,2% e 0,3% em indivíduos na faixa de 30 e 39 anos; de 3,6% e 3,5% entre 60 e 69 anos; alcançando dramaticamente 14,8% e 20,2% nos idosos com 80 anos ou mais. (ONDER; REZZA; BRUSAFERRO, 2020)

Importante observar que as hospitalizações por COVID-19 são mais longas do que com SARS e MERS e o elevado número de pessoas acometidas com essa doença, em curto período de tempo, geraram um rápido esgotamento dos serviços de saúde, de média e alta complexidade, em vários países atingidos por esta pandemia.

Patogênese e resposta imune ao SARS-CoV-2

A COVID-19 é considerada atualmente uma doença multissistêmica. A infecção tem início no trato respiratório e, posteriormente, o vírus se dissemina afetando vários sistemas. Os principais alvos desse agente são as células endoteliais presentes em vários tecidos, como vasos, pulmões, coração, trato gastrointestinal, rins, nervos e cérebro. (VARGA et al., 2020; YANG et al., 2020) O mecanismo patogênico da doença está associado ao desenvolvimento de uma resposta hiperinflamatória, de um dano (micro) vascular com coagulopatia seguida de complicações tromboembólicas. O estado hiperinflamatório associado à baixa perfusão tecidual resulta na disfunção de múltiplos órgãos, choque e eventualmente óbito. (VERDECCHIA et al., 2020)

Desde os primeiros casos relatados, alguns autores chamavam a atenção para o fato de que pacientes com COVID-19 grave apresentavam características da síndrome de ativação macrofágica ou hiperinflamação sistêmica. (MEHTA et al., 2020; ROBERTS et al., 2020) Essa síndrome pode ser desencadeada por agentes infecciosos, incluindo vírus, e é caracterizada pela liberação excessiva de Interleucina (IL) -1 β , IL-6, IL-18, Ferritina, Interferon-Gama (IFN γ) e CD163 solúvel, resultando em falência de múltiplos órgãos e alta letalidade. Observou-se que nas formas graves de COVID-19 encontravam-se altos níveis de IL-2, IL-7, IL-17, fator estimulador de colônia de granulócitos, proteína 10 induzida por IFN γ , proteína quimiotática de monócitos 1, proteína inflamatória de macrófagos-1 α e Fator de Necrose Tumoral (TNF) no sangue. (HUANG et al., 2020) A IL-6 é um dos marcadores de gravidade na COVID-19, com nível plasmático quase 10 vezes maior em pacientes graves, em comparação com aqueles com formas leves ou moderadas. O estado hiperinflamatório está associado à SRAG, à falência de múltiplos órgãos, especialmente dos sistemas

cardíaco, hepático e renal, condições estas que, em geral, levam os pacientes à óbito. (ROWLEY, 2020)

A linfopenia é um achado comum em pacientes com COVID-19 grave, com redução da proporção das subpopulações de linfócitos T CD4 + e CD8 +. (RUAN et al., 2020; WAN, S. et al., 2020) Esses linfócitos encontram-se hiperativados, apresentando elevada expressão de moléculas de ativação como HLA-DR e CD38, grânulos citotóxicos (perforina e granzima). (CHAN et al., 2020) Em conjunto, esses dados sugerem que, apesar da linfopenia, os linfócitos estão hiperativados e podem contribuir para o dano inflamatório, gravidade e mortalidade por COVID-19.

A inflamação induz lesão endotelial e favorece o desenvolvimento de eventos tromboembólicos (LEVI et al., 2020; WHYTE et al., 2020), e cerca de 35 a 45% dos pacientes com COVID-19 em UTI apresentam essas graves manifestações. (KLOK et al., 2020) Tromboembolismo Pulmonar (TEP) e Trombose Venosa Profunda (TVP) são os achados mais frequentes. O estado hiperinflamatório resulta em produção elevada de trombina e alteração da fibrinólise (LEVI et al., 2020; WHYTE et al., 2020), aumento da concentração de dímero D, prolongamento do Tempo de Protrombina (TP) e do tempo de Tromboplastina Parcial Ativada (TTPa), além de trombocitopenia. (GUAN et al., 2020) Outro achado frequente é o aumento dos níveis de fibrinogênio (TANG et al., 2020), o que diferencia essa coagulopatia de uma coagulação intravascular disseminada clássica.

Os níveis elevados da desidrogenase láctica e de dímero D pode sugerir uma microangiopatia trombótica. No entanto, na COVID-19, o prolongamento do TP e do TTPa está presente, enquanto a hemólise ou os esquistócitos estão ausentes. Além disso, a trombocitopenia observada é menos grave do que na microangiopatia trombótica clássica. (LEVI et al., 2020) Eventos tromboembólicos arteriais, como infarto agudo do miocárdio e acidente vascular

cerebral, também são descritos. (LODIGIANI et al., 2020; ZHANG, C. et al., 2020) Um estado de hipercoagulabilidade, a disfunção endotelial – lesão endotelial inflamatória, aumento dos fatores VIII e de von Willebrand – e a formação transitória de anticorpos antifosfolípidos são os prováveis mecanismos. (LODIGIANI et al., 2020; ZHANG, C. et al., 2020)

As necropsias revelam a presença de oclusão e microtrombos em pequenos vasos pulmonares, com presença de megacariócitos, plaquetas e deposição de fibrina, o que denota ativação da coagulação. (DOLHNIKOFF et al., 2020; MENTER et al., 2020) Um estudo, que realizou TC pós-morte e avaliação histopatológica, revelou a presença de embolia pulmonar maciça e trombose nas veias profundas dos membros inferiores. (WICHMANN et al., 2020)

Adicionalmente, uma carga viral elevada está associada à maior gravidade da COVID-19 mostrando que esta resposta imune exacerbada é ineficaz no controle da infecção. (ZHENG, 2020) Pacientes com formas graves – dificuldade respiratória, hipoxemia grave ou outras complicações graves da doença – apresentam carga viral até 60 vezes maior do que aqueles com formas moderadas. A carga viral diminui rapidamente nas formas leves de COVID-19 com negatificação em 90% dos pacientes, 10 dias após o início dos sintomas. Em contraste, nas formas graves, o vírus pode permanecer detectável por longos períodos. (LIU et al., 2020) A presença de SARS-CoV-2 em amostras de sangue (RNAemia) também parece fortemente correlacionada à gravidade da doença. (KARAKIKE; GIAMARELLOS-BOURBOULIS, 2019)

No que se refere à resposta imune ao SARS-CoV-2, observa-se que anticorpos específicos aparecem 10 a 14 dias após o início da infecção. (OKBA et al., 2020) Além disso, anticorpos neutralizantes capazes de bloquear a ligação do vírus ao receptor celular – Enzima Conversora da Angiotensina 2 (ACE2) – podem ser detectados em pacientes convalescentes. (WU et al., 2020b) No

entanto, os títulos de anticorpos totais e neutralizantes diminuem após três meses da infecção e em 40% dos assintomáticos desaparecem após esse período. (GRIFONI et al., 2020) Isso foi previamente demonstrado em infecções causadas por outro coronavírus, o SARS-CoV, nas quais, após dois anos, 89% dos indivíduos tinham títulos de anticorpos detectáveis (LIN, Q. et al., 2020), e apenas 10% após seis anos. (TANG et al., 2011) Interessantemente, a resposta específica T de memória permaneceu detectável em 60,9% dos indivíduos após seis anos. (TANG et al., 2011) Em relação ao SARS-CoV-2, 70% e 100% dos pacientes convalescentes apresentaram resposta TCD8+ e TCD4+ específica, respectivamente. Essa resposta foi caracterizada pela codominância contra proteínas virais M, S e N. (GRIFONI et al., 2020) A importância da resposta de memória B e T na proteção da infecção por SARS-CoV-2 ainda está por ser estabelecida. Tem sido relatado casos esporádicos de reinfeção pelo SARS-CoV-2. (TILLET et al., 2020; TO et al., 2020; VAN ELSLANDE et al., 2020)

Diagnóstico laboratorial de infecção por SARS-CoV-2

O padrão ouro para diagnóstico da infecção por SARS-CoV-2 é a detecção de ácido nucléico viral por meio do Teste de Reação em Cadeia da Polimerase de Transcrição Reversa (RT-PCR). Pode ser realizada em secreções da oro-nasofaringe, escarro, lavado broncoalveolar, sangue ou outras amostras do corpo. A sensibilidade do teste RT-PCR depende do local de coleta da amostra, sendo o lavado broncoalveolar a que apresenta maior positividade (93%), seguida de escarro (72%), swabs nasal (63%) e faríngeo (32%). O tempo incorreto da coleta ou erros técnicos são as principais causas de resultados falso-negativos. (WANG, W. et al., 2020)

O SARS-CoV-2 pode ser detectado por até cinco a seis dias a partir do início dos sintomas e pode persistir por dez dias ou mais em pacientes com formas graves. (LIU et al., 2020) O teste de RT-PCR permanece positivo no escarro por mais tempo do que nas amostras de nasofaringe. (SETHURAMAN et al., 2020) A persistência do vírus nas fezes pode ser significativamente maior do que em amostras respiratórias e séricas. (ZHENG et al., 2020) No entanto, a detecção de RNA viral não indica necessariamente a presença de vírus viáveis. (WOLFEL, 2020)

Os testes de detecção de anticorpos – imunoenaios – podem informar sobre a exposição anterior ao vírus – presença de IgG –, mas sua utilidade para identificar uma infecção aguda é limitada, pois os anticorpos específicos são detectáveis em média cinco a dez dias após o início dos sintomas.

Tratamento de suporte

Até o presente momento nenhum tratamento específico está se mostrando efetivo para COVID-19. Contudo, tratamento de suporte, baseado nas experiências acumuladas para manejo de outras doenças respiratórias, principalmente da Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) assim como das manifestações sistêmicas da COVID-19, vêm sendo adaptadas e utilizadas nos casos moderados e graves dessa doença. Essas práticas, aplicadas amplamente, não são tão controversas como as drogas que vêm sendo apontadas, sem ter comprovação científica, como terapêutica específica das infecções produzidas pelo SARS-CoV-2. A experiência tem mostrado que o uso de oxigênio deve ser mais precoce do que imaginávamos no início da pandemia e as formas de oferta de oxigênio também se modificaram rapidamente com a evolução do conhecimento sobre COVID-19. Por sua vez, a intubação orotraqueal,

que era indicada precocemente, passou a ser postergada, sendo priorizadas outras formas de suporte de oxigênio. O que motivou essas modificações foi o reconhecimento do quadro denominado “hipoxemia feliz”, fenômeno no qual se constata que os pacientes com COVID-19 suportam melhor a queda de Saturação Arterial de Oxigênio (SaO₂) do que pacientes com outras patologias respiratórias graves. Observou-se que, ao contrário do CO₂ dissolvido, a redução do nível de oxigênio não representa, para os pacientes acometidos por COVID-19, estímulo significativo para o aparecimento de desconforto respiratório, exceto quando em valor muito reduzido. (DHONT et al., 2020) Essa desconexão, entre a hipoxemia e o desconforto respiratório, talvez explique a frequência reduzida de dispneia em pacientes com COVID-19 em comparação com a prevalência de necessidade de suporte de oxigênio. Dessa forma, a presença dessa desconexão obriga a monitorização rigorosa das variáveis que indicam piora clínica que podem surgir subitamente. A presença de taquipneia e dispneia devem ser sempre interpretadas como sinais de insuficiência respiratória em evolução. (TOBIN; LAGHI; JUBRAN, 2020)

Oxigenioterapia: via cateter nasal e máscaras

A oxigenioterapia deve ser indicada e rapidamente utilizada em pacientes com nível de saturação arterial de oxigênio menor que 90%.

A orientação prática é de se utilizar Fração Inspirada de Oxigênio (FIO₂) suficiente para alcançar SaO₂ entre 92% e 95%, fornecida por meio de cânula nasal, máscara não reinalante, máscara de Venturi, ou mesmo, cateter nasal de alto fluxo. O cateter nasal de baixo fluxo não deve ser utilizado em fluxos maiores que cinco litros por minuto. Se necessárias maiores FIO₂, devemos

empregar máscara não reinalante, a qual fornece FIO₂ próxima de 90%. A Hiperóxia também deve ser evitada, pois a saturação-alvo não deve ser maior que 96%. A ausência de melhora dos níveis de oxigenação após suplementação de oxigênio pode indicar gravidade e o uso de outras estratégias devem ser avaliadas.

Catéter Nasal de Alto Fluxo

Para pacientes que apresentarem dispneia e manutenção de saturação arterial de oxigênio menor que 93%, mesmo utilizando oxigênio via cateter com fluxo de cinco litros por minuto, indica-se o uso de Catéter Nasal de Alto Fluxo (CNAF), dispositivo que oferta oxigênio aquecido, umidificado, com fluxo entre 30 e 60 litros por minuto através de uma cânula modificada. A umidificação e aquecimento melhora a tolerabilidade. O uso de CNAF parece reduzir a necessidade de Intubação Oro Traqueal (IOT) em casos de insuficiência respiratória hipoxêmica, quando comparada à oxigenoterapia convencional, apresentando resultados superiores à Ventilação Não-Invasiva (VNI). (TOBIN; LAGHI; JUBRAN, 2020) Assim como a VNI, a CNAF deve ser utilizada em quarto com pressão negativa, em serviços que disponham desse dispositivo, com equipe treinada e disponibilidade de equipamentos de proteção. Dados mais recentes indicam que o risco de aerossolização é menor do que imaginado no início da pandemia. (FERIOLI et al., 2020) O fluxo deve ser iniciado em 30 a 40 litros com FIO₂ de 60%, estabelecendo como metas manter frequência respiratória menor que 25 Incursões Respiratórias Por Minuto (IRPM) e SaO₂ entre 93% e 96%.

Segundo as diretrizes da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), o paciente deve ser rigorosamente monitorizado e avaliada a resposta clínica após uma hora. Em caso de resposta positiva, a FIO₂ deve ser titulada para o menor nível possível

de modo a manter o alvo de oxigenação e o fluxo deve ser mantido por pelo menos 24 horas e, posteriormente, titulado desde que a frequência respiratória se mantenha adequada, ou seja, menor que 25 IRPM. Havendo qualquer sinal de falha ou ausência de resposta ao uso do CNAF, a intubação não deve ser postergada. Se a oxigenação se mantiver adequada, o CNAF pode ser descontinuado quando o fluxo for menor que 15 litros por minuto. (FERIOLI et al., 2020)

Suporte Ventilatório Não Invasivo

Para pacientes com dispneia e que esteja mantendo saturação arterial de oxigênio menor que 93%, mesmo estejam utilizando oxigênio via cateter com fluxo de 5 litros por minuto, indica-se o Suporte Ventilatório Não Invasivo (SVNI).

A orientação prática é que este procedimento só pode ser realizado em unidades que disponham de equipe treinada para monitorização rigorosa do paciente, com adequada proteção. Assim como o CNAF, a recomendação da AMIB é utilizar SVNI em quartos equipados com pressão negativa, embora também existam achados que sugerem que a aerossolização durante uso do SVNI seja menor que inicialmente descrita. (TOBIN; LAGHI; JUBRAN, 2020) Importante destacar que a equipe tem que estar devidamente paramentada com máscara N95. Utiliza-se ventiladores convencionais, equipados com *software* para SVNI, filtro HEPA no ramo expiratório e máscara bem ajustada à face do paciente. Segundo as diretrizes da AMIB, recomenda-se níveis pressóricos de Pressão Positiva Expiratória no final da Expiração (EPAP) em torno de 10 cmH₂O, com Delta pressórico máximo de 10 cm H₂O ajustada para atingir as metas de frequência menor que 28 IRPM e saturação entre 92-95%. (TOBIN; LAGHI; JUBRAN,

2020) A resposta clínica necessita ser avaliada após entre 30 e 60 minutos e, caso haja melhora, mantém-se SVNI. Caso contrário, é imprescindível a imediata intubação sem qualquer postergação. Destaca-se que todos os critérios de contraindicações, relativas e absolutas, devem ser observados antes do uso de SVNI.

Terapia anticoagulante

Conforme referido, a COVID-19 está associada a um estado pro-trombótico, razão pela qual a profilaxia de eventos tromboembólicos assume máxima importância, sobretudo nos pacientes que apresentam a forma grave da doença. (BARNES et al., 2020) Apesar da coagulopatia apresentada pelos pacientes, manifestações hemorrágicas são incomuns. (THACHIL et al., 2020) Desse modo, diversos autores propuseram instituir profilaxia antitrombótica nas diferentes situações clínicas, a menos que haja contra indicação para tal. (BARNES et al., 2020; CONNORS; LEVY, 2020; THACHIL et al., 2020)

Nos pacientes ambulatoriais com COVID-19, essa profilaxia não é rotineiramente indicada a todos. Entretanto, recomenda-se considerar dose padrão de profilaxia em pacientes portadores de obesidade mórbida e/ou história prévia de Tromboembolismo Venoso (TEV), mesmo que não necessitem de internamento. Considerar também a profilaxia, com base na avaliação individualizada, em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 e imobilizados, especialmente quando outros fatores de risco para TEV estiverem presentes. (CONNORS; LEVY, 2020)

Todos os pacientes com COVID-19 internados – em enfermaria ou UTI – necessitam ter uma avaliação de base da coagulação, antes de iniciar a terapia anticoagulante, dosando parâmetros como TP, TTPa, fibrinogênio, contagem de plaquetas

e D-dímero. Dosagens seriadas desses mesmos exames são imperativas para acompanhamento dos efeitos da referida terapia. (BARNES et al., 2020; BIKDELI et al., 2020; CONNORS; LEVY, 2020; THACHIL et al., 2020)

Para casos internados em enfermaria, recomenda-se instituir profilaxia de TEV com dose padrão. Em pacientes de UTI, a profilaxia antitrombótica com dose ampliada tem sido utilizada, embora não haja muitos dados que embasem essa ampliação, exceto pequenos estudos conduzidos em pacientes obesos. Devido ao alto risco de TEV em pacientes internados em UTI, sobretudo aqueles com SRAG, muitos centros têm usado uma dose de heparina 1,5 vezes maior que a dose profilática padrão. (CONNORS; LEVY, 2020) Nas situações em que há confirmação diagnóstica de eventos venosos tromboembólicos, a terapia com dose plena padrão deve ser instituída, exceto se houver contraindicação para a mesma. (BARNES et al., 2020; BIKDELI et al., 2020; CONNORS; LEVY, 2020; THACHIL et al., 2020) Indivíduos com embolia pulmonar presumida – que apresentam achados de piora do quadro respiratório e/ou evidência de hipertensão pulmonar no ecocardiograma – e impossibilidade de se obter confirmação por exames de imagem, também devem receber anticoagulação em dose plena. (CONNORS; LEVY, 2020)

Destaca-se que os pacientes com COVID-19 e com outras indicações para anticoagulação plena, tais como diagnóstico recente de tromboembolismo venoso, fibrilação atrial e prótese valvar, necessitam continuar a terapia na dose plena ou manter a dose que já estavam usando antes dessa infecção. (CONNORS; LEVY, 2020)

Para os internados, a terapia com heparina não fracionada ou de baixo peso molecular tem sido preferida em relação aos anticoagulantes orais, tanto pela meia vida mais curta daquela droga, quanto pela possibilidade de administração parenteral. (BARNES et al., 2020; CONNORS; LEVY, 2020; THACHIL et al., 2020)

Síntese dos principais estudos para tratamento específico

Até o momento, mais de 200 possíveis terapias ou suas combinações vêm sendo testadas em vários países do mundo, correspondendo a mais de 1.700 ensaios clínicos. Apesar de alguns achados promissores, os resultados ainda não são definitivos, alguns deles são conflitantes e outros têm apresentado problemas metodológicos. (PAHO, 2020)

O antiviral Remdesivir (GS-5734) tem mostrado atividade *in vitro* e *in vivo* contra o vírus Ebola, o SARS-CoV, o MERS-CoV. (KUPFERSCHMIDT, 2020) Um Ensaio Clínico Randomizado (ECR) com pacientes de COVID-19 não mostrou nenhum benefício clínico ao comparar o tratamento com Remdesivir (N = 158) com o placebo (N = 78) e foi interrompido devido a efeitos adversos. (WANG, Y. et al., 2020a) Resultados preliminares do ECR ACTT-1, com pacientes adultos hospitalizados apresentando envolvimento do trato respiratório inferior, mostraram uma redução significativa do tempo médio de recuperação clínica nos 538 pacientes tratados com Remdesivir em comparação aos 521 tratados com placebo, com efeito mais evidente nas formas leves e moderadas. Porém, nenhuma diferença foi observada quanto à mortalidade até o 14º e o 28º dia. (BEIGEL et al., 2020) Esses achados foram confirmados no relatório final do estudo. (BEIGEL et al., 2020) Outro ECR também para pacientes hospitalizados comparou a administração de Remdesivir durante 10 (N=193) ou 5 dias (N=191) com o tratamento padrão (N=200), e relatou uma significativa melhora das condições clínicas ao 11º dia nos pacientes com cinco dias de uso de Remdesivir, mas não naqueles com dez dias, comparado com o tratamento padrão. (SPINNER et al., 2020) Uma revisão sistemática viva com meta-análise em rede por inferência bayesiana e avaliação do grau de certeza dos achados mediante a metodologia

GRADE (PUHAN et al., 2014) incluiu 23 ECRs, e estimou em 2,6 dias a redução do tempo médio de resolução dos sintomas, comparando o Remdesivir com o tratamento padrão (grau moderado de certeza), sem, entretanto, encontrar evidências convincentes de diferenças quanto a mortalidade, uso e duração da ventilação mecânica, tempo de *clearance* viral, duração da hospitalização e ocorrência de eventos adversos. (ROBERTS et al., 2020) O Remdesivir representa um dos braços do ECR multicêntrico Solidarity, em pacientes com COVID-19 hospitalizados, promovido e coordenado pela OMS. (WHO, 2020c) O relatório de meio termo desse importante estudo, publicado em *preprint* em 15 de outubro de 2020, comparou os desfechos nos pacientes tratados com Remdesivir (N=2.473) com os controles (N=2.708), concluindo que essa substância não apresenta qualquer efeito sobre a redução da mortalidade, o momento do início da ventilação ou a duração da hospitalização. (WHO SOLIDARITY TRIAL CONSORTIUM et al., 2020)

Alguns recentes ECRs (APROCCHSS, ADRENAL e DEXA-ARDS) tinham mostrados efeitos positivos dos corticosteroides nos casos de SRAG e choque séptico, mas permanecia o risco concreto de importantes eventos adversos relacionados a essas substâncias. (PRESCOTT; RICE, 2020) Com a expansão pandêmica da COVID-19, foram iniciados vários ECRs de boa qualidade para avaliar os efeitos dos corticosteroides nos casos de COVID-19 grave. Considerando a urgência da situação, o grupo Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) da OMS organizou uma meta-análise prospectiva desses ECRs (PROSPERO CRD42020197242), com compartilhamento dos dados, antes dos resultados de cada estudo serem publicados. (PRESCOTT; RICE, 2020) No ECR REMAP-CAP, os pacientes que receberam uma dosagem fixa de hidrocortisona (N=137) ou a mesma dosagem apenas quando acometidos por choque (N=147) apresentaram probabilidades superiores, porém abaixo da probabilidade de sucesso no modelo bayesiano

aplicado, de permanecer com vida e sem suporte respiratório ou cardiovascular em um período de 21 dias, comparados com os pacientes sem cortisona (N=101). (THE WRITING COMMITTEE FOR THE REMAP-CAP INVESTIGATORS et al., 2020)

No ECR CoDEX, que incluía casos de COVID-19 com SRAG moderada ou grave admitidos em 41 UTIs brasileiras, os pacientes que, além do tratamento padrão, receberam dexametasona (N=151), permaneceram com vida e livres de ventilação mecânica por um número de dias significativamente superior (6,6 dias) comparados com os pacientes (N=148) que receberam o tratamento padrão sem cortisona (4,0 dias). (TOMAZINI et al., 2020). A análise de meio-termo do ECR CAPE COVID, envolvendo 76 pacientes que receberam hidrocortisona com o tratamento padrão e 73 pacientes que receberam placebo e tratamento padrão, não mostrou diferença significativa entre os dois grupos, quanto a mortalidade ou necessidade de continuação dos tratamentos de suporte respiratório. (DEQUIN et al., 2020) Os tratamentos com corticosteroides de todos esses estudos foram suspensos, após a publicação dos resultados preliminares do ECR RECOVERY, que mostraram que os pacientes tratados com dexametasona (6 mg 1 vez/dia), além do tratamento padrão (N=2.104), tiveram mortalidade aos 28 dias inferior comparados aos pacientes com apenas o tratamento padrão (N=4.321) (22,9% versus 25,7%), e que o efeito manifestou-se nos pacientes em Ventilação Mecânica Invasiva (VMI) ou com oxigênio sem VMI, mas não naqueles sem suporte respiratório. (THE RECOVERY COLLABORATIVE GROUP, 2020) Na revisão sistemática viva de Siemieniuk e demais autores (2020), os corticosteroides representam até o momento a única abordagem terapêutica com evidências de redução da mortalidade – Diferença de Risco (DR) de -37/1000 pacientes, com grau moderado de certeza – e do emprego da ventilação mecânica (DR de -31/1000 pacientes, com grau moderado de certeza). (SIEMIENIUK et al., 2020) A

meta-análise prospetiva, organizada pelo Grupo de Trabalho REACT da OMS, sobre a mortalidade entre pacientes graves de COVID-19 tratados com corticosteroides, chegou também a conclusões encorajantes, estimando que, nos 1.703 pacientes dos 7 ECRs considerados, o risco de óbito era marcadamente mais baixo nos pacientes tratados com corticosteroides. (OR 0,66; IC 95% 0,53-0,82) Os resultados foram semelhantes com o emprego de dexametasona ou hidrocortisona. (THE WHO RAPID EVIDENCE APPRAISAL FOR COVID-19 THERAPIES (REACT) WORKING GROUP et al., 2020)

Nos últimos anos, Plasma de Convalescentes (PC) ou globulina hiperimune têm sido usados com algum benefício para tratar pacientes afetados por infecções virais respiratórias agudas graves, tais como SARS-CoV, H5N1, H1N1 (MAIR-JENKINS et al., 2015) ou MERS-CoV. (ARABI et al., 2015) No início do surto de COVID-19, PC foi administrado na China como último recurso, a pacientes em condições críticas, e foram avaliadas quatro pequenas séries de casos. Em uma delas que envolveu dez pacientes, esse tratamento melhorou a oxigenação e reduziu a inflamação e a carga viral em todos. (DUAN et al., 2020) Em outro estudo com cinco pacientes, verificou-se a resolução da SRAG em quatro, e foi possível efetuar o desmame da ventilação mecânica em três. (SHEN et al., 2020). Por sua vez, Bi Zhang e demais autores (2020) trataram quatro indivíduos relatando recuperação clínica de todos, e cinco de seis pacientes apresentaram resolução das imagens de TC de tórax, segundo Ye e demais autores (2020).

Análise de meio-termo de segurança da administração do PC, nos primeiros 5 mil dos mais de 14 mil pacientes hospitalizados com COVID-19 grave incluídos no programa nacional do FDA (EEUU) que coletou e distribuiu PC, mostrou baixa frequência de eventos adversos nas primeiras 4 horas após a administração (N=36) e mortalidade aos sete dias de 14,9%, considerada não alarmante tendo em vista as condições de gravidade dos pacientes.

(JOYNER et al., 2020) Uma recente revisão sistemática e meta-análise concluiu que o emprego do PC, comparado aos tratamentos sem PC, reduziu a mortalidade (OR 0,44, IC 95% 0,25-0,77), aumentou o *clearance* viral (OR 11,29, IC 95% 4,9-25,9) e associou-se à melhora clínica (OR 2,06, IC 95% 0,8-4,9). Entretanto, a qualidade da evidência, de acordo com a metodologia GRADE empregada (PUHAN et al., 2014) foi baixa para a redução da mortalidade e o aumento da *clearance* viral, e muito baixa para a melhora clínica. (SARKAR; SONI; KHANNA, 2020)

Há interesse crescente no tratamento da doença em diferentes fases ou na profilaxia pré ou pós-exposição, por meio de anticorpos monoclonais isolados ou em combinação, contra as duas subunidades S1 e S2 da proteína S envolvida na entrada do SARS-CoV-2 na célula hospedeira. (MAROVICH; MASCOLA; COHEN, 2020) Vários estudos *in vitro* e *in vivo* de boa qualidade identificaram numerosos anticorpos monoclonais neutralizantes. (CAO, Y. et al., 2020; ROGERS et al., 2020; WAN, J. et al., 2020a; WANG, C. et al., 2020)

Estão sendo conduzidos nos EUA dois ECRs – ClinicalTrials.gov NCT04425629 e ClinicalTrials.gov NCT04426695 – para estudar, em cerca de 2 mil pacientes em cada um deles, respectivamente não hospitalizados e hospitalizados, os efeitos de um coquetel de dois anticorpos, REGN10933 e REGN10987, os quais ligam-se simultaneamente ao domínio de ligação da proteína S. (HANSEN et al., 2020) Dois outros ECRs, ACTIV-2 – ClinicalTrials.gov NCT04518410, último acesso em 15 de outubro de 2020 – e ACTIV-3 – ClinicalTrials.gov NCT04501978 – estão sendo conduzidos pelo National Institutes of Health (NIH), para testar os efeitos do anticorpo monoclonal bamlanivimab (LY-CoV555), também em pacientes não hospitalizados e hospitalizados.

Os Antimaláricos Cloroquina (CHQ) e Hidroxicloroquina (HCQ) foram propostos como um possível tratamento da COVID-19,

com base no efeito antiviral *in vitro* da CHQ. (KEYAERTS et al., 2004; WANG. M. et al., 2020) Vários artigos foram inicialmente publicados, alguns deles relatando efeitos positivos dessas substâncias em pacientes com essa doença (GELERIS et al., 2020; MITJÀ et al., 2020; ROSENBERG et al., 2020; SKIPPER et al., 2020), e outros, pelo contrário, a falta de efeitos significativos. (CAVALCANTI et al., 2020) No relatório preliminar do ECR RECOVERY, os pacientes tratados com HCQ (N=1.561) não apresentaram diferença de mortalidade comparados com os pacientes em tratamento padrão (N=3.155), e apresentaram maior duração da hospitalização e maior risco de progressão para VMI. (HORBY et al., 2020a) Recente revisão sistemática viva qualitativa abrangendo 23 estudos concluiu que as evidências sobre benefícios e riscos no emprego de HCQ e CHQ para tratar casos de COVID-19 eram insuficientes e muitas vezes conflitantes. (HERNANDEZ et al., 2020a) As duas subseqüentes atualizações dessa revisão, que acrescentaram mais 14 estudos, não modificaram as conclusões anteriores. (HERNANDEZ et al., 2020b) Na revisão sistemática viva de Siemieniuk RAC e cols, o emprego de HCQ, comparado ao tratamento padrão, associou-se a uma diminuição de 4,5 dias do tempo médio de resolução dos sintomas (baixo grau de certeza), a um aumentado de risco de eventos adverso (baixo grau de certeza), e a nenhuma diferença quanto a mortalidade e *clearance* viral. (SIEMIENIUK et al., 2020) A administração preventiva de HCQ também não mostrou qualquer efeito para prevenir o adoecimento pós-exposição (BOULWARE et al., 2020) ou determinar diferença significativa na positividade do RT-PCR. (ABELLA et al., 2020) Por sua vez, a OMS anunciou em julho de 2020 a suspensão definitiva do braço da HCQ do ECR SOLIDARITY, tendo já suspenso desde maio o braço da CHQ.

Lopinavir/Ritonavir (LPV/r), combinação de dois agentes antirretrovirais usada no tratamento do HIV e que apresentava atividade inibitória *in vitro* contra o SARS-CoV, entrou no início

da pandemia em vários protocolos de tratamento compassivo. A seguir, um ECR em pacientes hospitalizados não mostrou benefícios na mortalidade ou no tempo de melhora clínica nos casos tratados com LPV/r comparados com os controles. (CAO, B. et al., 2020a) A revisão sistemática viva de Siemieniuk RAC e cols não encontrou diferenças entre esta combinação e o tratamento padrão no que se refere à mortalidade, *clearance* viral e duração da hospitalização. (SIEMIENIUK et al., 2020) Além disso, os resultados do ECR RECOVERY também revelaram não haver diferenças significativas quanto a mortalidade ou melhora clínica entre os 1.616 pacientes tratados com LPV/r e os 3.424 em tratamento padrão (HORBY et al., 2020b), razão pela qual a OMS anunciou, em julho de 2020, a suspensão definitiva do braço do LPV/r do ECR SOLIDARITY. (WHO, 2020c)

Considerações finais

Reconhecida como o maior problema de saúde pública do século XXI, a pandemia de COVID-19 proporcionou rapidamente a união de esforços da comunidade científica mundial voltados para o entendimento de vários aspectos desta nova doença, com imediata publicação dos achados que iam sendo produzidos. Neste capítulo, buscamos apresentar conhecimentos relativamente consolidados.

Há um consenso de que as infecções pelo SARS-CoV-2 frequentemente são assintomáticas e apenas uma pequena proporção produz uma doença multissistêmica que afeta os pulmões, o coração, os rins, o cérebro e outros órgãos, que ocasionalmente evolui com coagulopatia com forte resposta do sistema imunológico, caracterizada por uma tempestade de citocinas. Contudo, o número de casos é muito elevado devido à elevada transmissibilidade desse vírus e inexistência de imunidade prévia, por se tratar de um novo

agente. A idade avançada ou a presença de comorbidades como diabetes, doenças cardíacas e obesidade são os fatores mais frequentemente associados a manifestações graves da doença e óbito. No entanto, lacunas importantes no conhecimento ainda precisam ser preenchidas, principalmente no que se refere à imunidade protetora, mediada por células ou humoral, especialmente no que se refere ao tempo de persistência dos anticorpos neutralizantes e ao nível de proteção oferecido.

Um dos problemas apontados é relacionado às dificuldades de diagnóstico específico devido a possíveis resultados falsos negativos do exame RT-PCR, considerado padrão ouro, enquanto os imunoenaios só detectam infecções agudas (IgM) entre o quinto e o décimo dia da doença. Por sua vez, o valor prático de IgG como marcadores de imunidade individual ou de rebanho ainda não está determinado.

Identificar um tratamento específico para o SARS-CoV-2 tornou-se, desde o início, uma questão central e vários ensaios de possíveis drogas foram realizados, mas não resultaram até agora em opções terapêuticas claramente seguras e eficazes. Nessas circunstâncias, oferecer tratamento de suporte para casos moderados e graves de boa qualidade é de fundamental importância para salvar vidas. Não por acaso, a letalidade por COVID-19 está diminuindo, em vários países, o que em parte pode ser devido aos conhecimentos e experiências no manejo clínico dos casos, que vêm sendo adquiridos e compartilhados, a exemplo da necessidade de oferta mais precoce de oxigenoterapia devido ao fenômeno denominado de “hipóxia feliz”.

Referências

ABELLA, B. S. *et al.* Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine vs Placebo for Pre-Exposure SARS-CoV-2 Prophylaxis Among Health Care Workers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*, Chicago, Sept. 2020.

AI, T. *et al.* Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*, Easton, PA, v. 296, n. 2, p. E32-E40, Feb. 2020.

ARABI, Y. *et al.* Feasibility, Safety, Clinical, and Laboratory Effects of Convalescent Plasma Therapy for Patients with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection: A Study Protocol. *SpringerPlus*, Switzerland, v. 4, n. 1, p. 709, Nov. 2015.

BARNES, G. D. *et al.* Thromboembolism and Anticoagulant Therapy during the COVID-19 Pandemic: Interim Clinical Guidance from the Anticoagulation Forum. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, Dordrecht, v. 50, n. 1, p. 72-81, July 2020.

BEIGEL, J. H. *et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19 Preliminary Report. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 383, n. 10, p. 994, 2020.

BIKDELI, B. *et al.* Pharmacological Agents Targeting Thromboinflammation in COVID-19: Review and Implications for Future Research. *Thrombosis and Haemostasis*, Stuttgart, v. 120, n. 7, p. 1004-1024, July 2020.

BOULWARE, D. R. *et al.* A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, Boston, June 2020.

CAO, B. *et al.* A Trial of Lopinavir/Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 382, n. 19, p. 1787-1799, May 2020.

CAO, Y. *et al.* Potent Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 Identified by High-Throughput Single-Cell Sequencing of Convalescent Patients' B Cells. *Cell*, Cambridge, v. 182, n. 1, p. 73-84.e16, jul. 2020.

CAVALCANTI, A. B. *et al.* Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, Boston, July 2020.

CHAN, J. F.-W. *et al.* A Familial Cluster of Pneumonia Associated with the 2019 Novel Coronavirus Indicating Person-to-Person Transmission: A Study of a Family Cluster. *Lancet*, London, v. 395, n. 10223, p. 514-523, Feb. 2020.

- CHEN, T. *et al.* Clinical Characteristics of 113 Deceased Patients with Coronavirus Disease 2019: Retrospective Study. *BMJ*, London, v. 368, p. m1091, Mar. 2020.
- CONNORS, J. M.; LEVY, J. H. COVID-19 and Its Implications for Thrombosis and Anticoagulation. *Blood*, Washington, v. 135, n. 23, p. 2033-2040, 2020.
- CORONAVIRIDAE STUDY GROUP OF THE INTERNATIONAL COMMITTEE ON TAXONOMY OF VIRUSES. The Species Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus: Classifying 2019-nCoV and Naming It SARS-CoV-2. *Nature Microbiol*, London, v. 5, n. 4, p. 536-544, Apr. 2020.
- COUZIN-FRANKEL, J. The Mystery of the Pandemic's "Happy Hypoxia". *Science*, New York, v. 368, n. 6490, p. 455-456, May 2020.
- DEQUIN, P.-F. *et al.* Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, London, v. 324, n. 13, p. 1298-1306, Oct. 2020.
- DHONT, S. *et al.* The Pathophysiology of "Happy" Hypoxemia in COVID-19. *Respiratory Research*, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 198, July 2020.
- DOLHNIKOFF, M. *et al.* Pathological Evidence of Pulmonary Thrombotic Phenomena in Severe COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Oxford, v. 18, n. 6, p. 1517-1519, June 2020.
- DUAN, K. *et al.* Effectiveness of Convalescent Plasma Therapy in Severe COVID-19 Patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Washington, v. 117, n. 17, p. 9490-9496, Apr. 2020.
- FERIOLI, M. *et al.* Protecting Healthcare Workers from SARS-CoV-2 Infection: Practical Indications. *European Respiratory Review*, Sheffield, v. 29, n. 155, Apr. 2020.
- GELERIS, J. *et al.* Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, Boston, v. 382, n. 25, p. 2411-2418, June 2020.
- GRASELLI, G. *et al.* Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*, Chicago, v. 323, n. 16, p. 1574-1581, Apr. 2020.
- GRIFONI, A. *et al.* Transcriptomic Immune Profiles of Human Flavivirus-Specific T-Cell Responses. *Immunology*, Oxford, v. 160, n. 1, p. 3-9, May 2020.

GUAN, W.-J. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 382, p. 1708-1720, Apr. 2020.

GUPTA, G. *et al.* New Emerging Dermatological Symptoms in Coronavirus Pandemic. *Journal of Cosmetic Dermatology*, Oxford, May 2020.

HANSEN, J. *et al.* Studies in Humanized Mice and Convalescent Humans Yield a SARS-CoV-2 Antibody Cocktail. *Science*, New York, v. 369, n. 6506, p. 1010-1014, Aug. 2020.

HERNANDEZ, A. V. *et al.* Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment or Prophylaxis of COVID-19: A Living Systematic Review. *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, v. 173, n. 4, p. 287-296, Aug. 2020a.

HERNANDEZ, A. V. *et al.* Update Alert 2: Hydroxychloroquine or Chloroquine for the Treatment or Prophylaxis of COVID-19. *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, v. 173, n. 7, p. W128-W129, Oct. 2020b.

HORBY, P. *et al.* Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Results from a Multi-Centre, Randomized, Controlled Trial. *MedRxiv*, [s. l.], July 2020a.

HORBY, P. W. *et al.* Lopinavir/Ritonavir in Patients Admitted to Hospital with COVID-19 (RECOVERY): A Randomised, Controlled, Open-Label, Platform Trial. *The Lancet*, London, v. 396, n. 10259, p. 1345-1352, Oct. 2020b.

HUANG, C. *et al.* Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, London, v. 395, n. 10223, p. 497-506, Feb. 2020.

JIN, X. *et al.* Epidemiological, Clinical and Virological Characteristics of 74 Cases of Coronavirus-Infected Disease 2019 (COVID-19) with Gastrointestinal Symptoms. *Gut*, London, v. 69, n. 6, p. 1002-1009, 2020.

JOYNER, M. J. *et al.* Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5000 Patients. *Journal of Clinical Investigation*, Ann Arbor, v. 130, n. 9, p. 4791-4797, Sept. 2020.

KARAKIKE, E.; GIAMARELLOS-BOURBOULIS, E. J. Macrophage Activation-Like Syndrome: A Distinct Entity Leading to Early Death in Sepsis. *Frontiers in Immunology*, Lausanne, v. 10, p. 55, Jan. 2019.

KELLY, B. Amazon City Resorts to Mass Graves as Brazil COVID-19 Deaths Soar. *Reuters*, [s. l.], 29 Apr. 2020.

KEYAERTS, E. *et al.* In Vitro Inhibition of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus by Chloroquine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, New York, v. 323, n. 1, p. 264-268, Oct. 2004.

KLOK, F. A. *et al.* Incidence of Thrombotic Complications in Critically Ill ICU Patients with COVID-19. *Thrombosis Research*, Elmsford, v. 191, n. 145-147, July 2020.

KUPFERSCHMIDT, K. WHO Launches Global Megatrial of the Four Most Promising Coronavirus Treatments. *Science*, Washington, Mar. 2020.

LAVEZZO, E. *et al.* Suppression of COVID-19 outbreak in the municipality of Vo, Italy. *Nature*, London, v. 584, p. 425-429, June 2020.

LAZZERINI, M.; PUTOTO, G. COVID-19 in Italy: momentous decisions and many uncertainties. *The Lancet Global Health*, [London], v. 8, n. 5, p. e641-e642, May 2020.

LECHIEN, J. R. *et al.* Olfactory and Gustatory Dysfunctions as a Clinical Presentation of Mild-to-Moderate Forms of the Coronavirus Disease (COVID-19): A Multicenter European Study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, Heidelberg, v. 277, n. 8, p. 2251-2261 2020.

LEVI, M. *et al.* Coagulation Abnormalities and Thrombosis in Patients with COVID-19. *The Lancet Haematology*, Oxford, v. 7, n. 6, p. e438-e440, June 2020.

LIN, L. *et al.* Gastrointestinal Symptoms of 95 Cases with SARS-CoV-2 Infection. *Gut*, London, v. 69, n. 6, p. 997-1001, 2020.

LIN, Q. *et al.* Duration of Serum Neutralizing Antibodies for SARS-CoV-2: Lessons from SARS-CoV Infection. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, Taipei, v. 53, n. 3, p. 821-822, 2020.

LIU, Y. *et al.* Viral Dynamics in Mild and Severe Cases of COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*, New York, v. 20, n. 6, p. 656-657, June 2020.

LODIGIANI, C. *et al.* Venous and Arterial Thromboembolic Complications in COVID-19 Patients Admitted to an Academic Hospital in Milan, Italy. *Thrombosis Research*, Elmsford, v. 191, p. 9-14, July 2020.

MEYEROWITZ-KATZ, G.; MERONE, L. A systematic review and meta-analysis of published research data on COVID-19 infection fatality rates. *International Journal of Infectious Diseases*, Hamilton, v. 101, p. 138-148, Dec. 2020.

MAIR-JENKINS, J. *et al.* The Effectiveness of Convalescent Plasma and Hyperimmune Immunoglobulin for the Treatment of Severe Acute Respiratory Infections of Viral Etiology: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis. *The Journal of Infectious Diseases*, Oxford, v. 211, n. 1, p. 80-90, Jan. 2015.

MAO, L. *et al.* Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, Chicago, v. 77, n. 6, p. 683-690, June 2020.

MAROVICH, M.; MASCOLA, J. R.; COHEN, M. S. Monoclonal Antibodies for Prevention and Treatment of COVID-19. *JAMA*, London, v. 324, n. 2, p. 131-132, July 2020.

MEHTA, P. *et al.* COVID-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression. *Lancet*, London, v. 395, n. 10229, p. 1033-1034, Mar. 2020.

MENTER, T. *et al.* Post-mortem Examination of COVID19 Patients Reveals Diffuse Alveolar Damage with Severe Capillary Congestion and Variegated Findings of Lungs and Other Organs Suggesting Vascular Dysfunction. *Histopathology*, Oxford, v. 77, n. 2, p. 198-209, 2020.

MITJÀ, O. *et al.* Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, July 2020.

OKBA, N. M. A. *et al.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients. *Emerging Infectious Diseases*, Atlanta, v. 26, n. 7, July 2020.

ONDER, G.; REZZA, G.; BRUSAFERRO, S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy, *JAMA*, London, v. 323, n. 18, 1775-1776. May 2020.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION – PAHO. *Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: Summary of Rapid Systematic Reviews*. [S. l.]: PAHO, 2020.

POLLÁN, M. *et al.* Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): A Nationwide, Population-Based Seroepidemiological Study. *The Lancet*, London, v. 396, n. 10250, p. 535-544, Aug. 2020.

PRESCOTT, H. C.; RICE, T. W. Corticosteroids in COVID-19 ARDS: Evidence and Hope During the Pandemic. *JAMA*, London, v. 324, n. 13, p. 1292-1295, Oct. 2020.

- PUHAN, M. A. *et al.* A GRADE Working Group Approach for Rating the Quality of Treatment Effect Estimates from Network Meta-Analysis. *BMJ*, London, v. 349, p. g5630, Sept. 2014.
- ROBERTS, C. M. *et al.* Covid-19: A Complex Multisystem Clinical Syndrome. *BMJ*, London, May 2020. Disponível em: <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/05/01/covid-19-a-complex-multisystem-clinical-syndrome/>. Acesso em: 21 maio 2020.
- ROGERS, T. F. *et al.* Isolation of Potent SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies and Protection from Disease in a Small Animal Model. *Science*, New York, v. 369, n. 6506, p. 956-963, Aug. 2020.
- ROSENBERG, E. S. *et al.* Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*, Chicago, v. 323, n. 24, p. 2493-2502, 2020.
- ROWLEY, A. H. Understanding SARS-CoV-2-Related Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Nature Reviews. Immunology*, London, v. 20, n. 8, p. 453-454, 2020.
- RUAN, Q. *et al.* Correction to: Clinical Predictors of Mortality Due to COVID-19 Based on an Analysis of Data of 150 Patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine*, Berlin, v. 46, n. 6, p. 1294-1297, 2020.
- SARKAR, S.; SONI, K. D.; KHANNA, P. Convalescent Plasma Is a Clutch at Straws in COVID-19 Management! A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Medical Virology*, New York, Aug. 2020.
- SHEN, C. *et al.* Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*, Chicago, v. 323, n. 16, p. 1582-1589, 2020.
- SHI, S. *et al.* Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiology*, Chicago, v. 5, n. 7, p. 802-810, 2020.
- SIEMIENIUK, R. A. *et al.* Drug Treatments for Covid-19: Living Systematic Review and Network Meta-Analysis. *BMJ*, London, n. 370, p. m2980, July 2020.
- SIMONNET, A. *et al.* High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity*, Silver Spring, v. 28, n. 7, p. 1195-1199, Apr. 2020.
- SKIPPER, C. P. *et al.* Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, v. 173, n. 8, p. 623-631, Oct. 2020.

SPINNER, C. D. *et al.* Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, Chicago, v. 324, n. 11, p. 1048-1057, Sept. 2020.

STÜBINGER, J.; SCHNEIDER, L. Epidemiology of Coronavirus COVID-19: Forecasting the Future Incidence in Different Countries. *Healthcare*, Basel, v. 8, n. 2, p. 99, Apr. 2020.

SETHURAMAN, N. *et al.* Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*, Chicago, v. 323, n. 22, p. 2249-2251, May 2020

TANG, F. *et al.* Lack of Peripheral Memory B Cell Responses in Recovered Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome: A Six-Year Follow-Up Study. *Journal Of Immunology*, Baltimore, v. 186, n. 12, p. 7264-7268, June 2011.

TANG, N. *et al.* Abnormal Coagulation Parameters Are Associated with Poor Prognosis in Patients with Novel Coronavirus Pneumonia. *Journal of Thrombosis And Haemostasis*, Oxford, v. 18, n. 4, p. 844-847, Apr. 2020.

THACHIL, J. *et al.* ISTH Interim Guidance on Recognition and Management of Coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Oxford, v. 18, n. 5, p. 1023-1026, May 2020.

THE RECOVERY COLLABORATIVE GROUP. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 Preliminary Report. *The New England Journal of Medicine*, Boston, July 2020.

THE WHO RAPID EVIDENCE APPRAISAL FOR COVID-19 THERAPIES (REACT) WORKING GROUP *et al.* Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-Analysis. *JAMA*, London, v. 324, n. 13, p. 1330-1341, Oct. 2020.

THE WRITING COMMITTEE FOR THE REMAP-CAP INVESTIGATORS *et al.* Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA*, London, v. 324, n. 13, p. 1317-1329, Oct. 2020.

TILLET, R. L. *et al.* Genomic Evidence for Reinfection with SARS-CoV-2: A Case Study. *Lancet Infectious Diseases*, London, Oct. 2020.

TO, K. K.-W. *et al.* COVID-19 Re-Infection by a Phylogenetically Distinct SARS-Coronavirus-2 Strain Confirmed by Whole Genome Sequencing. *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, Aug. 2020.

TOBIN, M. J.; LAGHI, F.; JUBRAN, A. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, New York, v. 202, n. 3, p. 356-360, Jan. 2020.

TOMAZINI, B. M. *et al.* Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*, London, v. 324, n. 13, p. 1307-1316, Oct. 2020.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS. *EPICOV19-BR divulga novos resultados sobre o coronavírus no Brasil*. Pelotas, 2020. Disponível em: https://cipe.org.br/novo/wp-content/uploads/2020/07/pesquisa_pelotas.pdf. Acesso em: 10 jul. 2020.

UNIVERSITY, J. H. *Coronavirus COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE)*. 2020. Disponível em: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>. Acesso em: 5 maio 2020.

VAN ELSLANDE, J. *et al.* Symptomatic SARS-CoV-2 Reinfection by a Phylogenetically Distinct Strain. *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, Sept. 2020.

VARGA, Z. *et al.* Endothelial Cell Infection and Endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, London, v. 395, n. 10234, p. 1417-1418, May 2020.

VERDECCHIA, P. *et al.* The Pivotal Link between ACE2 Deficiency and SARS-CoV-2 Infection. *European Journal of Internal Medicine*, Hampshire, UK, v. 76, p. 14-20. 2020.

WAN, J. *et al.* Human-IgG-Neutralizing Monoclonal Antibodies Block the SARS-CoV-2 Infection. *Cell Reports*, [Cambridge], v. 32, n. 3, p. 107918, July 2020.

WAN, S. *et al.* Characteristics of Lymphocyte Subsets and Cytokines in Peripheral Blood of 123 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus Pneumonia (NCP). *MedRxiv*, [s. l.], Feb. 2020.

WANG, D. *et al.* Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, Chicago, v. 323, n. 11, p. 1061-1069, Feb. 2020.

WANG, C. *et al.* A Human Monoclonal Antibody Blocking SARS-CoV-2 Infection. *Nature Communications*, London, v. 11, n. 1, p. 2251, Dec. 2020.

WANG, W. *et al.* Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*, Chicago, v. 323, n. 18, p. 1843-1844, May 2020.

- WANG, Y. *et al.* Remdesivir in Adults with Severe COVID-19: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Trial. *Lancet*, London, v. 395, n. 10236, p. 1569-1578, May 2020a.
- WANG, M. *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, Basingstoke, v. 30, n. 3, p. 269-271, Mar. 2020.
- WANG, Y. *et al.* Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology*, Easton, v. 296, n. 2, p. E55-E64, 2020b.
- WHO SOLIDARITY TRIAL CONSORTIUM *et al.* Repurposed Antiviral Drugs for COVID-19 Interim WHO SOLIDARITY Trial Results. *MedRxiv*, [s. l.], 2020.
- WHYTE, C. S. *et al.* Fibrinolytic Abnormalities in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) and Versatility of Thrombolytic Drugs to Treat COVID-19. *Journal Of Thrombosis and Haemostasis*, Oxford, v. 18, n. 7, p. 1548-1555. July, 2020.
- WICHMANN, D. *et al.* Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*, Philadelphia, May 2020.
- WILKERSON, R. G. *et al.* Silent Hypoxia: A Harbinger of Clinical Deterioration in Patients with COVID-19. *The American Journal of Emergency Medicine*, Philadelphia, v. 38, n. 10, May 2020.
- WÖLFEL, R. *et al.* Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, London, v. 581, n. 7809, p. 465-469, May 2020.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV)WHO. Geneva, 2020a. Disponível em: <http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>. Acesso em: 5 maio 2020.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. *Coronavirus*. Geneva, 2020b. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1. 2020.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. "Solidarity" Clinical Trial for COVID-19 Treatments. Geneva, 2020c. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>. Acesso em: 2 nov. 2020.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. Summary of Probable SARS Cases with Onset of Illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. Geneva, 2003. Disponível em: https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/. Acesso em: 5 maio 2020.

WU, F. *et al.* A New Coronavirus Associated with Human Respiratory Disease in China. *Nature*, London, v. 579, n. 7798, p. 265-269, Mar. 2020.

WU, J. *et al.* Clinical Characteristics of Imported Cases of COVID-19 in Jiangsu Province: A Multicenter Descriptive Study. *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, Feb. 2020.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. 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. *JAMA*, Chicago, v. 323, n. 13, p. 1239-1242, Feb. 2020.

YANG, X. *et al.* Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients with SARS-CoV-2 Pneumonia in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective, Observational Study. *The Lancet Respiratory Medicine*, Amsterdam, v. 8, n. 5, p. 475-481, Feb. 2020.

YE, M. *et al.* Treatment with Convalescent Plasma for COVID-19 Patients in Wuhan, China. *Journal of Medical Virology*, New York, v. 92, n. 10, p. 1890-1901, Oct. 2020.

ZHANG, B. *et al.* Treatment With Convalescent Plasma for Critically Ill Patients With SARS-CoV-2 Infection. *Chest*, Chicago, v. 158, n. 1, p. e9-e13, July 2020.

ZHANG, C. *et al.* The Cytokine Release Syndrome (CRS) of Severe COVID-19 and Interleukin-6 Receptor (IL-6R) Antagonist Tocilizumab May Be the Key to Reduce the Mortality. *International Journal of Antimicrobial Agents*, Amsterdam, v. 55, n. 5, p. 105954, Mar. 2020.

ZHAO, S. *et al.* Preliminary Estimation of the Basic Reproduction Number of Novel Coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A Data-Driven Analysis in the Early Phase of the Outbreak. *International Journal of Infectious Diseases*, Hamilton, v. 92, p. 214-217, Mar. 2020.

ZHENG, S. *et al.* Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*, London, v. 369, p. m1443, Apr. 2020

ZHOU, F. *et al.* Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *Lancet*, London, v. 395, n. 10229, p. 1054-1062, 2020.

ZHU, R.-F. *et al.* Systematic Review of the Registered Clinical Trials of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *MedRxiv*, [s. l.], Mar. 2020.