

Aspectos gerais da pandemia de COVID-19

Alex Sandro Rolland Souza ¹

 <https://orcid.org/0000-0001-7039-2052>

Melania Maria Ramos Amorim ²

 <https://orcid.org/0000-0003-1047-2514>

Adriana Suely de Oliveira Melo ³

 <https://orcid.org/0000-0002-8575-544X>

Alexandre Magno Delgado ⁴

 <https://orcid.org/0000-0002-9310-4196>

Anna Catharina Magliano Carneiro da Cunha Florêncio ⁵

 <https://orcid.org/0000-0003-1281-192X>

Thaise Villarim de Oliveira ⁶

 <https://orcid.org/0000-0002-9194-3797>

Lara Caline Santos Lira ⁷

 <https://orcid.org/0000-0002-8430-6095>

Lucas Martins dos Santos Sales ⁸

 <https://orcid.org/0000-0002-1648-7760>

Gabriela Albuquerque Souza ⁹

 <https://orcid.org/0000-0002-3631-6782>

Brena Carvalho Pinto de Melo ¹⁰

 <https://orcid.org/0000-0002-7671-2122>

Ítalo Moraes ¹¹

 <https://orcid.org/0000-0001-7137-4761>

Leila Katz ¹²

 <https://orcid.org/0000-0001-9854-7917>

Grupo Nordestino de Estudo de COVID-19 e Gravidez (NCOVIP)*

^{1,2,4,5,6,10,12} Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira. Rua dos Coelhos, 300. Boa Vista. Recife, PE, Brasil. CEP: 50.070-902. E-mail: alexrolland@uol.com.br

^{3,8} Universidade Federal de Campina Grande. Campina Grande, PB, Brasil.

⁷ Universidade Estadual da Paraíba. Campina Grande, PB, Brasil.

⁹ Universidade Católica de Pernambuco. Recife, PE, Brasil.

¹¹ Centro Universitário Maurício de Nassau. Recife, PE, Brasil.

*Membros do Grupo de Estudo (NCOVIP) descritos no final do artigo.

Resumo

Objetivos: revisar a literatura disponível sobre os aspectos gerais da infecção por SARS-CoV-2.

Métodos: trata-se de uma revisão narrativa de literatura realizada nos meses de março a setembro de 2020.

Resultados: a COVID-19, causada pelo novo coronavírus ou SARS-CoV-2, cresce com efeitos devastadores em todo o mundo. A literatura descreve dados epidemiológicos e sobre grupos de riscos para mortalidade da doença, a qual apresenta uma alta velocidade de transmissão. A prevenção é a forma mais eficaz de combate à doença, persistindo ausências de fortes evidências sobre o tratamento. Vacinas ainda não estão disponíveis. A dexametasona é efetiva para redução da mortalidade nas formas graves.

Conclusão: apesar dos grandes esforços, à medida que o número de casos confirmados aumenta, evidências sobre transmissão, incidência, evolução da doença, letalidade, efeitos e os desfechos permanecem limitados e sem grandes níveis de evidência. Estudos ainda são necessários sobre todos os aspectos da doença.

Palavras-chave Coronavírus, COVID-19, Infecções por coronavírus, Síndrome respiratória aguda grave, Coronavírus 2, SRAS-Cov-2, Gestações, Mortalidade materna, Mortalidade perinatal



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições, desde que o trabalho original seja corretamente citado.

<http://dx.doi.org/10.1590/1806-93042021005100003>

Introdução

Desde o final do ano de 2019, o mundo enfrenta uma crise após a descoberta de um novo vírus. Esse vírus é uma variação de um coronavírus preexistente, denominado novo coronavírus (SARS-CoV-2) que causa uma doença com manifestações predominantemente respiratórias. O primeiro estudo que demonstrou algumas das manifestações desse vírus sobre o ser humano foi publicado em janeiro de 2020.^{1,2}

A doença é considerada uma zoonose, infecção naturalmente transmissível entre animais vertebrados e seres humanos, onde os animais não doentes albergam e eliminam os agentes etiológicos. O animal no qual a doença se originou ainda está sendo investigado. Especula-se, com base no sequenciamento genético do vírus, que morcegos ou ainda o pangolim, um mamífero da espécie *Manis javanica*, sejam a origem mais provável.³

Em 31 de dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi informada de casos de pneumonia de etiologia desconhecida detectada na cidade de Wuhan, província de Hubei, na China,⁴ sendo posteriormente reconhecida como uma doença infecciosa causada pelo novo coronavírus (COVID-19). Essa cidade, de início, foi considerada epicentro mundial, superada pela Itália, que rapidamente acumulou maior número de casos e mortes.^{3,4} Especula-se que o primeiro caso do novo coronavírus tenha surgido ainda em novembro, 2019, no dia 17, e que teria sido um homem de 55 anos, residente na província de Hubei.⁵

A França foi outro país bastante comentado. Um estudo sugeriu que o vírus encontrava-se circulando na França aproximadamente 30 dias antes dos casos oficiais serem registrados. Era um homem de 42 anos, argelino, residente na França e peixeiro, que em 27 de dezembro de 2019, relatou hemoptise, tosse, dor de cabeça e febre por quatro dias. A tomografia computadorizada revelou opacidade bilateral em vidro fosco em lóbulos inferiores e o exame *Reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) para SARS-CoV-2 realizado, retrospectivamente, foi positivo.⁶

Devido ao aumento do número de casos na China e em outros países, a OMS, em 30 de janeiro de 2020, declarou ser uma emergência de saúde pública internacional. Em 11 de março de 2020 foi decretado estado de pandemia e que todos os países do mundo deveriam fazer planos de contingência.⁷

Para que se tenha uma ideia da velocidade de contaminação e da gravidade desse vírus, no mundo, em 31 de março de 2020 existiam 760.040 casos e

40.842 mortes, havendo um aumento, após seis meses, em 27 de setembro de 2020, para 32.925.668 de casos confirmados e 995.352 mortes.⁸

Com o crescente número de infectados e mortes, o epicentro da doença foi modificando-se rapidamente, da China, para Itália, Espanha, e Reino Unido, sequencialmente, e nos meses de abril e maio, para os Estados Unidos da América (EUA), onde o número de casos superou todos os países. O Brasil, em 28 de setembro 2020, atingiu 4.745.464 casos e 142.058 mortes, atrás apenas dos EUA.^{8,9}

Nomenclatura

A OMS, em 11 de fevereiro de 2020, estabeleceu a nomenclatura oficial, quando o vírus foi denominado coronavírus-2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) e a doença infecciosa do coronavírus-19 (COVID-19).¹⁰

Agente etiológico

Os coronavírus foram descritos pela primeira vez na década de 1960, são os maiores vírus de ácido ribonucléico (RNA) de fita simples, esféricos, encapsulados e cercados por uma camada de proteínas. A proteína *S*, aspecto de espículas, produz estrutura com aparência de coroa, determinando o tropismo do vírus e fusão com as células do hospedeiro. Pertencem à Ordem Nidovirales, Família Coronaviridae, Subfamília Orthocoronaviridae e classificam-se nos Gêneros: *Alphacoronavirus* (α -COV), *Betacoronavirus* (β -COV), *Deltacoronavirus* (δ -COV) e *Gammacoronavirus* (γ -COV).²

Dentre os coronavírus identificados, o SARS-CoV-2 é o sétimo identificado a causar doenças em humanos,² sendo o terceiro a determinar uma epidemia, após a síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), que cursavam com sintomas graves de vias aéreas e alta taxa de mortalidade (10%-30%). Os outros quatro, considerados endêmicos (HKU1, OC43, 229E e NL63), apresentam sintomas leves semelhantes a um resfriado e são responsáveis por aproximadamente 10% das doenças sazonais das vias aéreas não causadas pelo influenza.³

O SARS-CoV-2 é um β -COV, como o MERS-CoV e SARS-CoV, e possui similaridade genômica em torno de 50% e 80%, respectivamente. O modelo de homologia mostrou que a estrutura da região de ligação ao receptor do SARS-CoV e SARS-CoV-2 é bastante semelhante, sugerindo mesma patogênese. Autores confirmaram que SARS-CoV e SARS-CoV-2 entram na célula hospedeira ligando suas proteínas *S* aos receptores da enzima conversora de

angiotensina 2 (ECA2), localizados na superfície celular. O receptor ECA2 foi descrito em várias células, incluindo as do sistema gastrointestinal, o que pode levar a sintomas relacionados.¹¹

Pesquisadores usaram a microscopia crioeletrônica para demonstrar a estrutura molecular da proteína S do novo coronavírus e descobriram que a afinidade entre o SARS-CoV-2 e a ECA2 é 10 a 20 vezes maior que a do SARS-CoV.²

Incidência

O número de casos infectados é muito variável nos diversos países, conforme as medidas de enfrentamento, o que depende da realização dos testes diagnósticos, do distanciamento social, da população, do nível de educação e das medidas governamentais.⁸

A velocidade de aumento do número de casos e mortes é elevada. O *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) observou que o território dos EUA alcançou rapidamente em, dois meses, 1/3 dos casos mundiais, que se reduziu para 1/4 dos casos mundiais, em julho/2020, devido ao crescimento de casos em outros países.⁸ No Brasil o primeiro caso foi confirmado no final de fevereiro/2020, crescendo inicialmente de forma “controlada” em função das medidas de mitigação e supressão. Porém em função de graves falhas do governo federal, com uma crise política sem precedentes, a qual levou à destituição de dois ministros da Saúde, e sua insistência em manter uma narrativa negacionista, com discursos contrários às recomendações dos pesquisadores e de instituições nacionais e internacionais reguladoras da saúde, chegamos ao final de setembro/2020, a quase 5.000.000 de casos e mais de 142.000 mortes.⁹ Ainda, o número de casos é ainda maior, estimando-se que deve ser multiplicado por seis.¹²

O número de mortes também se encontra subestimado. Considerando os dados do Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica (SIVEP) da Gripe no Brasil,¹³ havia quase 50.000 mortes, ao final de agosto/2020, por síndrome respiratória aguda grave (SRAG) não especificada, pois não foram testados para COVID-19.

Do número de casos no Brasil, a Região Sudeste sempre apresentou o maior número, seguida pela Região Nordeste, Norte, Sul e Centro-Oeste. O epicentro da doença iniciou-se no Estado de São Paulo, seguido pelos Estados do Amazonas, Ceará e Pernambuco e em setembro, mantêm-se em São Paulo, seguido da Bahia, Minas Gerais e Rio de Janeiro.⁹

Epidemiologia

A epidemiologia da doença difere de acordo com o

país, pois medidas de prevenção influenciam diretamente o número de casos e morte. Alguns fatores associados à COVID-19 foram sugeridos, como biológicos e sociodemográficos, além de econômicos, organizacionais e recursos do sistema de saúde. Os homens são mais frequente e gravemente acometidos que as mulheres, a idade média é de 47 anos e a maioria das mortes envolve indivíduos maiores de 70 anos e com doenças crônicas associadas, sendo geralmente leve em crianças e adolescentes.¹⁴ Ainda, casos de Síndrome Inflamatória Multissistêmica na Infância associada à COVID-19 têm sido descritos, alguns fatais.¹⁵

Estudo realizado em 57 países, o principal fator associado à mortalidade foi o maior número de casos por dia.¹⁶ Nesse momento, existia apenas um caso no Brasil. Assim, com o aumento do número de casos, principalmente em países com realidade socioeconômica diferente, outros fatores foram descobertos,⁹ como a gravidez.^{17,18}

Dentre as estratégias de prevenção de uma epidemia há a supressão e a mitigação. Por definição, a supressão objetiva manter o número de casos no mínimo absoluto, pelo maior tempo possível, através de intervenções de controle precoce e eficazes, até o surgimento da vacina ou tratamento. Enquanto, a mitigação, o controle da epidemia dar-se-ia com a imunidade adquirida de forma gradual, com o intuito de não sobrecarregar – a um ponto de colapso – o sistema de saúde.¹⁹

Países como China e Coreia do Sul conseguiram adotar estratégia de supressão, com medidas intensas e extremas, como quarentena forçada, rastreamento de contatos e vigilância eletrônica dos movimentos dos cidadãos. Contudo, em democracias ocidentais, houve preocupação quanto à exequibilidade dessas medidas, mesmo para os países de alta renda.¹⁹ Estratégias de mitigação, como suspensão de aulas e cancelamento de voos, foram adotadas por vários países, incluindo medidas sem precedentes, como a produção de insumos de saúde em regime de guerra, equipamentos de proteção individual (EPI) e respiradores.²⁰

Assim, diante da ausência de medicações ou vacinas, a alternativa para evitar o colapso dos sistemas de saúde, consistiu em aliar política de isolamento social a testagem universal. Até mesmo com o retorno ao “novo normal” em países que conseguiram teoricamente controlar a pandemia, a testagem ampla é imprescindível a par das medidas preventivas, como uso de máscaras e medidas de higiene e etiqueta respiratória, de acordo com as recomendações da OMS.²¹

Os países que realizaram a testagem em massa

da população controlaram a epidemia e reduziram as taxas de letalidade do vírus, como a Coreia do Sul.²⁰

No entanto, no Brasil a projeção é que, com a metodologia de testar apenas os casos graves, esteja-se detectando entre um em cada cinco e um em cada 10 casos de infectados, uma vez que 79% das infecções são transmitidas por indivíduos assintomáticos. Modelagens matemáticas foram feitas estimando que o número de infectados quando se testam apenas os casos graves pode ser cinco a 30 vezes maior.²²

O distanciamento social diminui a propagação do vírus, reduzindo o número de vítimas e desafiando os serviços de saúde. Os países que adotaram essa medida tiveram um declínio mais rápido.²¹ No Brasil, as autoridades de saúde de cada estado, municípios e distrito federal tomaram decisões sobre a adoção ou flexibilização do distanciamento, sendo responsáveis pelo monitoramento diário e reavaliação semanal.

Outras medidas de proteção para reduzir a propagação da doença incluem a lavagem das mãos, uso de álcool gel a 70%, uso de máscaras e etiqueta respiratória, cobrir a boca com o antebraço quando tossir ou espirrar. Recomenda-se colocar uma máscara que permita cobrir a boca e nariz, evitando tocá-la. Existem vários modelos de máscaras no mercado, e seu uso depende de cada situação.²¹ Mais recentemente, o uso de máscaras de tecido por toda a população tem sido recomendado, incluindo crianças a partir dos cinco anos.

Quanto à soroprevalência, no Brasil alguns estudos demonstram ser relativamente aumentada em diferentes cidades brasileiras, com números alarmantes em cidades como Boa Vista (Roraima) – 25,5%, Sobral (Ceará) – 22,1%, Tefé – 20,3% e Imperatriz (Maranhão) – 16,5%.¹²

Via de transmissão

Estudos epidemiológicos descrevem que três condições estão relacionadas à disseminação das viroses: fonte de infecção, via de transmissão e susceptibilidade.² O SARS-CoV-2 é um vírus altamente transmissível. A transmissão principal ocorre através de gotículas (partículas grandes >5 mm, movendo-se 1-2 metros) que se originam quando uma pessoa infectada espirra ou tosse. A transmissão por aerossóis (pequenas partículas <5mm, movendo-se mais de 1 metro) é possível, porém controversa. Na falta de evidências, sugere-se a adoção de medidas preventivas, pois essa via de transmissão, se confirmada, é especialmente relevante no campo da saúde.³

A transmissão por contato com superfícies ou

fontes contaminadas por gotículas, também é relevante, ao tocar essas superfícies e, subsequentemente, levar as mãos ao nariz, olhos ou boca, porém não há relatos específicos que demonstrem esse tipo de transmissão.

Apesar de ter sido detectado em outras amostras biológicas, incluindo urina e fezes, até o momento, não há relatos publicados de transmissão do SARS-CoV-2 por via fecal-oral.² Da mesma forma, o papel da transmissão pelo sangue continua incerto. A detecção de títulos virais baixos no plasma e soro sugerem pouco risco de transmissão por essa via.

A transmissibilidade do vírus é calculada pelo R0, capacidade de transmissão do vírus no organismo de uma pessoa, ser transmitido para outras. Autores sugerem que esse cálculo é importante para a epidemiologia da COVID-19, apesar de estudos terem realizado o cálculo sem rastrear adequadamente todos, ou mesmo um percentual significativo dos contactantes. Para o SARS-CoV-2, tem sido estimado um R0 de 2,47-2,86, em geral três.²³ Todavia, evidências sugere que esse número pode ser maior, mediana de 5,7.²⁴ A mediana pode não refletir os extremos e deixar de considerar os indivíduos “superdisseminadores”, como é o caso da paciente 31 da Coreia do Sul, responsável pela contaminação de mais de 1.000 pessoas.²⁵

Período de incubação

Considera-se o período médio de incubação do SARS-CoV-2 de cinco dias, variando de zero a 14 dias, mais curto que o do SARS-CoV e do MERS-CoV. Estudos encontraram uma mediana do período de incubação 5,0 a 6,5 dias, variando de zero a 24 dias.^{24,26} Esse período de incubação longo pode favorecer o aumento do risco de transmissão.²⁴ A mediana do início dos sintomas ao óbito foi de 14 dias e 97,5% dos pacientes desenvolvem os sintomas em 11,5 dias da infecção.^{24,26}

Apresentação clínica

O quadro clínico dos pacientes infectados por SARS-CoV-2 é muito variável, apresentando-se desde pacientes assintomáticos, passando por quadros leves até graves. Aproximadamente 80% dos casos são leves a moderados com cura espontânea. A frequência dos casos assintomáticos ainda é desconhecida.²⁷

Os sintomas clínicos mais frequentes são febre (87,9%), tosse (66,7%) e fadiga (38,1%).²⁸ Outros sintomas incluem dispneia, dor de cabeça, astenia, mialgia, odinofagia, congestão/descarga nasal, anosmia, ageusia, síncope, confusão, conjuntivite, olho seco e erupção cutânea.¹ Uma porcentagem

menor de pacientes relata diarreia, vômito e dor abdominal como sintomas relevantes.^{28,29} (Tabela 1). Em um estudo observou-se que sintomas gastrointestinais estavam presentes em 11,4%³⁰ e, em outro estudo, manifestações neurológicas foram observadas em 36,4% dos pacientes, além de manifestações cardíacas, como arritmias, e disfunção hepática, em até 50% dos casos.²

A dispneia, com gravidade variável, está presente na maioria dos pacientes que procuram assistência médica hospitalar, pois esse seria o momento em que a pneumonia e a SARS começam a complicar o quadro gripal.² É importante destacar que nem todos os casos da COVID-19 desenvolvem pneumonia. O tempo do início dos sintomas até o desenvolvimento do quadro pulmonar grave, necessitando de Ventilação Mecânica Assistida (VMA) varia de sete a 14 dias (mediana de 10,5 dias).³¹

Autores sugeriram que 13,8% dos casos, que foram considerados graves, apresentaram falta de ar, frequência respiratória ≥ 30 por minuto, saturação sanguínea de oxigênio (SatO_2) $\leq 93\%$, relação pressão arterial de oxigênio (PaO_2)/fração inspirada de oxigênio (FiO_2) < 300 mmHg e/ou infiltrados pulmonares radiologicamente comprovados. Ademais, 6,1% das infecções por SARS-CoV-2, houve um curso crítico, associado à insuficiência respiratória, choque séptico e/ou falência de múltiplos órgãos.²⁸ Outras complicações foram relatadas,

como tromboembolismo pulmonar, doença neurológica e cardíaca, sendo prudente a investigação clínica de cada doença.³²

Diagnóstico Laboratorial

Reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR)

O diagnóstico molecular de infecções é baseado em técnicas de RT-PCR que identificam sequências específicas do genoma do SARS-CoV-2. Em geral, recomenda-se detectar uma área menos específica como triagem (o gene do envelope ou o gene *E*) e outra mais específica para confirmação (gene da polimerase RdRp RNA). Porém, existem diferentes combinações de sequências, conforme a técnica desenvolvida pelos laboratórios, levando a diferentes taxas de sensibilidade e especificidade. Apesar da alta sensibilidade e especificidade, esses testes podem apresentar falsos negativos.

Destaca-se que sem um teste padrão-ouro disponível, é difícil determinar a validade dos testes de diagnóstico, incluindo sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos. Sugere-se que a Tomografia Computadorizada (TAC) possa ser considerada como padrão ouro para essa validação.³³

O resultado falso negativo ocorre, geralmente, porque a amostra é insuficiente ou não representa-

Tabela 1

Sinais típicos da infecção por SARS-CoV-2.

| Sintomas | Frequência (%) |
|-------------------------------------|----------------|
| Tosse | 86,1 |
| Febre | 85,0 |
| Dispneia | 80,0 |
| Ageusia/digeusia | 57,1 |
| Anosmia/hiponosmia | 55,4 |
| Mialgia | 34,4 |
| Diarreia | 26,7 |
| Náuseas/vômitos | 24,4 |
| Dor de garganta | 17,8 |
| Cefaleia | 16,1 |
| Congestão nasal | 16,1 |
| Dor torácica | 15,0 |
| Calafrios | 11,4 |
| Dor abdominal | 8,3 |
| Sibilância | 6,7 |
| Alteração do estado mental/confusão | 6,1 |
| Manifestações oculares | 4,3 |
| Hemoptise | 0,9 |

Fonte: Adaptado de World Health Organization.²⁸

tiva, o exame foi realizado precoce ou tarde no curso da doença ou a amostra foi degradada durante o transporte ou manuseio.³⁴ Se o teste inicial for negativo em paciente com forte suspeita, o paciente deve ser reamostrado, com intervalo de tempo de pelo menos um dia e/ou amostras coletadas em diferentes locais do trato respiratório (nariz, escarro e endotraqueal). Amostras adicionais, como sangue, urina e fezes, podem ser coletadas para monitorar a presença do vírus e sua liberação. Quando o RT-PCR para SARS-CoV-2 é negativa por dois testes consecutivos, a COVID-19 pode ser descartada.³⁵ Estudo realizado em amostras de faringe observou resultados potencialmente instáveis, não sendo considerados como o único indicador para o diagnóstico, tratamento e isolamento, recuperação/alta e transferência para hospitalização de pacientes diagnosticados clinicamente. No curso da pandemia, é recomendável que critérios clínico-epidemiológicos sejam utilizados para o diagnóstico, tratamento e notificação dos casos.³⁶

As amostras do trato respiratório inferior, provavelmente, têm um valor diagnóstico maior em comparação com as do trato superior, porém, requerem maior cuidado com biossegurança. Se os pacientes não apresentarem sinais ou sintomas de doença do trato respiratório inferior ou a coleta não for possível, os swabs de amostras do trato respiratório superior combinados ou não, nasofaríngeo e orofaríngeo, devem ser coletados.³⁷

A falta de sensibilidade, estabilidade insuficiente e longo tempo de processamento do RT-PCR SARS-CoV-2 podem ser limitantes em uma situação de pandemia, porém é o exame de escolha para o diagnóstico. A necessidade de suprimento desse teste é fundamental para a condução da pandemia e para a retomada das atividades do cotidiano, “novo normal”.

Teste rápido e Detecção de anticorpos

Existem duas técnicas de testes rápidos: *swab* de nasofaringe e/ou orofaringe para detecção do antígeno viral; e detecção de anticorpos em amostras de sangue total, soro e plasma.³⁵

O teste rápido através do *swab* de nasofaringe e orofaringe utiliza a técnica de RT-PCR. Há recomendação de que a coleta seja simultânea. Diferentemente do teste sanguíneo, a coleta deve ser realizada o mais rapidamente possível, após identificação da suspeita clínica, desconsiderando o tempo do início dos sintomas. O teste rápido tem menor sensibilidade que a RT-PCR convencional.

A detecção de anticorpos das classes imunoglobulinas A (IgA), M (IgM) e G (IgG) contra o SARS-

CoV-2, em amostras de sangue total, soro e plasma, pelo teste rápido ou não, é realizada por meio da técnica de *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), quimioluminescência e eletroquimioluminescência.

Em casos da COVID-19, a IgA se mostra mais sensível que a IgM, 92,7% e 85,4%, respectivamente. Em torno do 5º dia de aparecimento dos sintomas, fase aguda da doença, é possível a detecção desses anticorpos, como também, a positividade cruzada por outros vírus. Especificamente a IgG é evidenciada em torno do 10º ao 18º dia após o aparecimento dos sintomas e aparece com sensibilidade entre 67% e 78%.³⁸

Estudo de validação diagnóstica sugere que o exame sorológico apresenta um valor preditivo positivo elevado e um valor preditivo negativo baixo na fase aguda da doença, nos sete primeiros dias dos sintomas. A utilização desse teste para diagnóstico precoce não é viável, mas pode ser utilizada quando a suspeita for tardia. Na fase aguda, não há presença de anticorpos neutralizantes, que são soroconvertidos entre os dias quatro e nove da infecção, com pico de IgM no nono dia após o início da doença, e a IgG na segunda semana.³⁸

A escolha pelo exame a ser solicitado é baseada na época da sintomatologia e na disponibilidade do laboratório (Figura 1). Destaca-se que a sua interpretação deve ser realizada por profissional capacitado (Tabela 2).³⁹

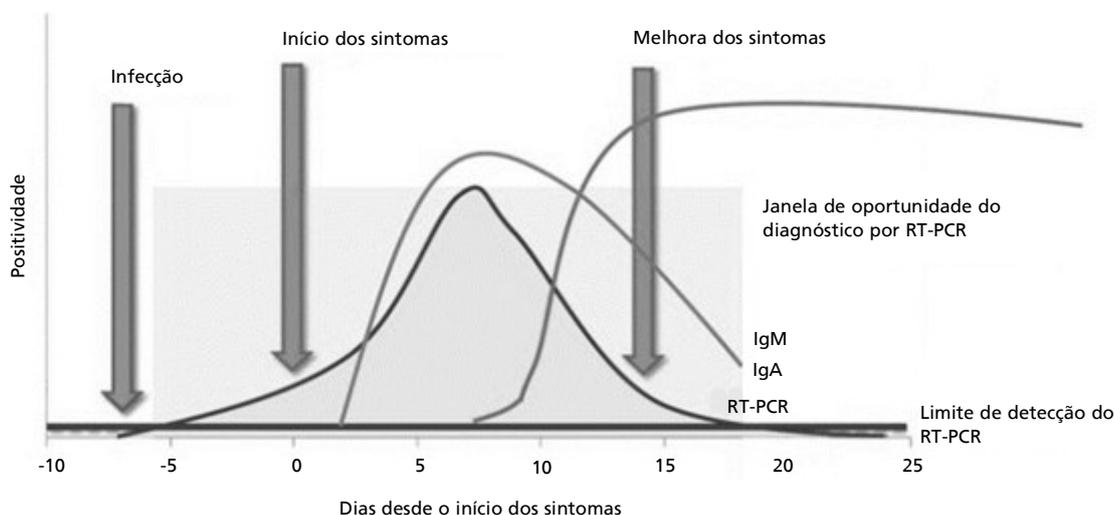
Cultura celular

A cultura celular é outro meio diagnóstico a partir da aspiração nasofaríngea por meio da observação diária pela microscopia eletrônica. Em caso positivo a partícula de *virion* é identificada como pertencente à família Coronaviridae.

A cultura celular para diagnóstico do SARS-CoV-2 demanda tempo, não sendo útil para o diagnóstico clínico, particularmente em situações de pandemia, sendo reservada a pesquisas.³⁴ Por outro lado, é considerada o único método laboratorial apto para determinar a presença de agentes virais citopatogênicos, comprovando infectividade, especialmente em casos de vírus emergentes. Em situações especiais, como a detecção de partículas virais, por exemplo no leite materno ou indivíduos que seguem RT-PCR positivos semanas depois da infecção, a cultura viral poderá ser empregada, para determinar a infectividade ou potencial de transmissão.³⁴

Figura 1

Resultado dos exames laboratoriais para o SARS-CoV-2, segundo o dia da sintomatologia.



Fonte: Dias *et. al.*³⁸

Recomendações

A OMS recomenda para o diagnóstico, a realização da RT-PCR para o SARS-CoV-2 em todos os pacientes sintomáticos. A testagem com RT-PCR de indivíduos assintomáticos pode ser considerada no manejo de indivíduos que tiveram contato com indivíduos com a COVID-19, podendo ser adaptadas às realidades de cada local.^{37,40}

Em Pernambuco e na Paraíba, e em outros estados do Brasil, a recomendação é que seja realizada a coleta nos casos de SRAG na secreção da nasofaringe e orofaringe, utilizando três *swabs* (dois para nasofaringe e um para orofaringe). Essas devem ser acondicionadas no mesmo meio de transporte viral e encaminhadas aos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN) com a ficha de SRAG e cadastro no Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL). A coleta deve ser realizada, preferencialmente, até o terceiro dia do início dos sintomas, podendo ser realizada até o sétimo dia.

De acordo com o Ministério da Saúde do Brasil, o exame deve ser realizado a partir da avaliação dos critérios clínicos realizados por profissional de saúde para o quadro de síndrome gripal e de SRAG e história de contato próximo ou domiciliar com diagnóstico confirmado nos últimos sete dias antes do aparecimento dos sintomas.⁴¹

Achados laboratoriais inespecíficos

Autores descreveram várias alterações laboratoriais inespecíficas devido à COVID-19, como elevação no número de leucócitos, interleucinas (IL), proteína C reativa (PCR), desidrogenase láctica (DHL), velocidade de hemossedimentação (VHS), transaminases hepáticas e D-dímero. Observou-se ainda hipoalbuminemia, linfopenia (<1.100 células/ml) em 82,1%, trombocitopenia em 36,2% e leucopenia em 33,7% dos pacientes internados.⁴²

Estudos sugerem que a *IL-6* e o D-dímero são marcadores de gravidade, com alta sensibilidade e especificidade.⁴³ Cabe ressaltar que casos graves, comparados aos moderados, apresentam mais frequentemente linfopenia grave, hipoalbuminemia e elevação da aminotransferase de alanina (ALT), DHL, PCR, ferritina, D-dímero, *IL-2R*, *IL-6*, *IL-10*, fator de necrose tumoral alfa (*TNFα*)⁴⁴ e troponina.⁴⁵

Exames de Imagem

Radiografia de tórax

A principal manifestação da infecção pelo SARS-CoV-2 é a pulmonar. Assim, a radiografia tórax foi bastante estudada, observando-se que os achados radiológicos da pneumonia por SARS-CoV-2 são semelhantes a qualquer outra pneumonia comunitária.^{31,46}

Tabela 2

Evolução de parâmetros laboratoriais e relacionamento com a clínica.

| PCR | IgM | IgG | Provável resposta clínica | Observação |
|-----|-----|-----|---|---|
| - | - | - | Negativo | Possibilidade do indivíduo não ter sido infectado e ser suscetível à doença. Chance do indivíduo estar infectado no momento do teste. |
| +/- | - | - | Período de incubação do vírus/assintomático | O corpo ainda não teve tempo de produzir anticorpos pelo sistema imune. |
| + | - | - | Janela imunológica | Não é possível detectar a presença de imunoglobulinas ainda. O indivíduo provavelmente está transmitindo o vírus no momento do teste. |
| + | + | - | Fase inicial da infecção | O contato com o vírus foi recente. O indivíduo provavelmente está transmitindo o vírus no momento do teste. |
| + | + | + | Fase ativa da infecção | Houve infecção recente do vírus e os anticorpos já estão em fase de transição. O indivíduo provavelmente está transmitindo o vírus no momento do teste. |
| + | - | + | Fase final ou tardia/Infecção recorrente | Houve infecção e o indivíduo ainda pode transmitir o vírus. Esse resultado pode demonstrar também um falso negativo do IgM. |
| - | + | - | Fase inicial da doença | O contato com o vírus foi recente. Esse resultado pode demonstrar um possível resultado falso negativo do PCR. |
| - | - | + | Cicatriz sorológica | O indivíduo foi infectado pelo vírus e provavelmente apresenta imunidade contra a doença e não transmite a doença |
| - | + | + | Fase ativa da infecção | Houve infecção e os anticorpos ainda estão em fase de transição. Esse resultado pode demonstrar um possível resultado falso negativo do PCR. |

Fonte: Adaptado de Francisco e Canga.³⁹

Nos primeiros dois dias de sintomas, nenhuma alteração pode ser observada na radiografia simples e tomografia computadorizada (TAC). À medida que a condição evolui, a sensibilidade da TAC aumenta, principalmente após o sexto dia, em que quase todos os pacientes com a COVID-19 apresentam alguma alteração.⁴⁶

Na radiografia simples de tórax pode ser identificadas áreas assimétricas de opacidade alveolar ou intersticial, remendadas ou difusas. O padrão mais

comum é a pneumonia bilateral, com opacidades em vidro fosco subpleural, com margens mal definidas e leve predileção pelo lobo inferior direito (Figura 2A).⁴⁶

Tomografia computadorizada (TAC) de tórax

A utilização da TAC em pacientes com a COVID-19 tem sido utilizada no diagnóstico e para avaliar a gravidade. O exame detecta lesões que não são identificadas na radiografia simples, representando o

Figura 2

Aspecto radiológico (A) e tomográfico (B e C) de paciente com a COVID-19.



A) Radiografia tórax ântero-posterior, apresentando infiltrado bilateral difuso com padrão intersticial. B) Tomografia de tórax, apresentando consolidação na base do pulmão direito (pneumonia secundária?). C) Tomografia de tórax, apresentando área de vidro-fosco típico de infecção por SARS-CoV-2.

Fonte: Rodrigues *et al.*⁴⁶

padrão-ouro para avaliar o envolvimento pulmonar, com uma sensibilidade superior ao RT-PCR.⁴⁷ Isso pode ser relevante na identificação precoce de casos, por exemplo, no pré-operatório em pacientes com suspeita clínica da infecção.

Os achados da TAC são mais precoces que os radiográficos, podendo estar presentes mesmo em pacientes sem manifestações clínicas importantes. As principais alterações são opacidades com padrão em vidro fosco (65,0%), consolidações (50,0%), espessamento de septos interlobulares (35%), broncograma aéreo (47%) e espessamento da pleura subjacente (32%), com predominância de envolvimento dos lobos inferiores e periféricos e, geralmente, bilaterais (Figuras 2B, 2C).^{31,47}

A sensibilidade e a especificidade da RT-PCR e TAC em estudo de pacientes com suspeita da COVID-19 varia de acordo com diferentes publicações. Em revisão sistemática observou que a TAC e a RT-PCR têm sensibilidade alta (94% e 89%, respectivamente), enquanto a especificidade da TAC é baixa comparada a RT-PCR (37% e 95%, respectivamente). Isso diminui o valor preditivo positivo da TAC, especialmente em cenários de baixa prevalência (<10%), podendo ser até 10 vezes menor que o da RT-PCR. O valor preditivo negativo (VPN) de ambos os testes é, no entanto, alto (>99,0%).⁴⁸

Dessa forma, o uso da TAC, como método de rastreamento universal, ou em pacientes assintomáticos, em populações com baixa prevalência, pode apresentar baixa taxa de detecção e, consequentemente, aumento de exames desnecessários e gastos médicos, além de gerar ansiedade nos pacientes. Ressalta-se que é um exame que aumenta a dose de radiação na população. Em um cenário de

alta prevalência, o uso da TAC pode ser amparado por seu alto VPN, especialmente, em situações que uma decisão rápida deve ser tomada, e testes rápidos não estão disponíveis. Porém, não há estudos sobre a relação custo-benefício dessa medida.⁴⁸

Ultrassonografia pulmonar

A ultrassonografia pulmonar foi sugerida como ferramenta para detectar o envolvimento pulmonar na COVID-19. Ressaltam-se algumas vantagens, como: possibilidade de ser realizada à beira do leito, por um único operador, reduzindo o risco de contaminação entre os profissionais de saúde; não emite radiação, podendo ser utilizado em gestantes; e facilidade no monitoramento dos pacientes que necessitam de exames seriados.⁴⁹

Definição de caso – SARS-CoV-2

A OMS publicou em 20/03/2020 os critérios diagnósticos de caso suspeito, provável e confirmado para COVID-19:⁴⁰

1. Caso suspeito

- Paciente com doença respiratória aguda, caracterizada por febre e, pelo menos, um sinal ou sintoma respiratório (por exemplo, tosse e falta de ar) **E** história de viagem, ou residência, em local com transmissão comunitária da COVID-19 durante 14 dias antes do início dos sintomas; **OU**

- Paciente com qualquer doença respiratória aguda **E** tendo estado em contato* com caso confirmado ou provável, nos últimos 14 dias antes do início dos sintomas; **OU**

- Paciente com doença respiratória aguda, necessitando de hospitalização (grave) **E** ausência de diag-

nóstico alternativo que explique a apresentação clínica.

2. Caso provável

- Caso suspeito com testes laboratoriais inconclusivos; **OU**

- Caso suspeito com testes laboratoriais não realizado, por qualquer motivo.

3. Caso confirmado

- Pessoa com confirmação laboratorial, independentemente de sinais e sintomas clínicos.

* Contato é definido como pessoa que experimentou qualquer uma das seguintes exposições durante os dois dias anteriores e os 14 dias após o início dos sintomas de caso provável ou confirmado:

- Contato face a face dentro de um metro e por mais de 15 minutos;

- Contato físico direto;

- Atendimento direto ao paciente, sem uso de equipamento de proteção individual (EPI) adequado;

- Outras situações, conforme indicado pelas avaliações de risco locais.

- Caso confirmado assintomático, durante o período indicado e a partir da coleta da amostra que confirmou a COVID-19.

O Ministério da Saúde do Brasil define casos suspeitos pela seguinte classificação⁴¹:

1. Síndrome gripal (SG)

Paciente com quadro clínico agudo com a presença de pelo menos dois dos seguintes sintomas:

- o Calafrios;

- o Febre (mesmo que referida);

- o Dor de garganta;

- o Cefaleia;

- o Tosse;

- o Coriza;

- o Distúrbios olfativos ou gustativos.

Observações:

- Crianças: deve-se considerar também a obstrução nasal na ausência de outros diagnósticos específicos;

- Idosos: considera-se como critérios específicos de agravamento, síncope, confusão mental, sonolência excessiva, irritabilidade e inapetência;

- Sintomas gastrointestinais (diarreia) podem estar presentes.

2. SRAG

Paciente com diagnóstico de SG e que evolua pelo menos um dos sinais abaixo:

- o Dispneia e/ou desconforto respiratório;

- o SatO₂ <95% em ar ambiente;

- o Pressão persistente no tórax;

- o Coloração azulada dos lábios ou rosto.

Observações:

- Crianças: deve-se considerar também batimentos de asa de nariz, cianose, tiragem intercostal, desidratação e inapetência;

- Para os casos de notificação, deve-se considerar os casos de SRAG hospitalizados ou óbitos por SRAG independente de hospitalização.

Pode-se ainda classificar a doença segundo critérios de gravidade (Tabela 3).

Fases da COVID-19

Embora os detalhes das respostas celulares não sejam conhecidos, um provável curso de eventos pode ser postulado com base em estudos anteriores com SARS-CoV. A patogênese descreve três fases distintas⁵⁰:

- Fase de replicação viral – geralmente assintomática que se inicia nos primeiros dias, um a dois dias. O SARS-CoV-2 se liga ao receptor da ECA2 das células epiteliais da cavidade nasal, iniciando sua replicação, primeiramente nas células ciliadas. Há propagação viral local, porém a resposta imune inata é limitada. O valor da RT-PCR pode ser útil para prever a carga viral e subsequente infectividade e evolução clínica. Nessa fase a carga viral é baixa, porém os pacientes são infectantes, podendo o diagnóstico ser realizado pelo *swab* nasal.

- Fase inflamatória – nos dias subsequentes ocorre resposta inflamatória das vias aéreas superiores e das condutoras. O vírus migra para as vias aéreas condutoras e inicia a resposta imune inata mais robusta, produzindo citocinas inflamatórias. As células epiteliais infectadas são importante fonte de *interferons*. Nesse período a detecção por *swab* nasal, escarro e marcadores da resposta inata é mais provável. A resposta imune inata pode melhorar as previsões sobre o curso da doença e necessidade de monitoramento mais agressivo.

- Fase hiperinflamatória – ocorre hipóxia tecidual, com opacidade tipo vidro fosco a radiografia de pulmão, progredindo para Síndrome de Angústia Respiratória Aguda (SARA) em 15%-20% dos indivíduos. O vírus chega às unidades de troca gasosa, infectando e destruindo os pneumócitos tipo II, geralmente nas áreas periféricas e subpleurais, resultando em dano alveolar difuso, com formação de membrana hialina rica em fibrina e levando a um ciclo de dano/reparo aberrante podendo culminar em

Tabela 3

 Classificação da COVID-19 de acordo com a gravidade.

- Infecção assintomática ou pré-sintomática: indivíduos que testam positivo para SARS-CoV-2 mas não apresentam sintomas.
 - Doença leve: indivíduos que apresentam qualquer dos vários sinais ou sintomas de COVID-19 (por exemplo febre, tosse, dor de garganta, mal-estar, cefaleia e mialgia), sem dispneia, taquipneia ou exames de imagem alterados.
 - Doença moderada: indivíduos que têm evidência de doença respiratória baixa por avaliação clínica (ausculta alterada) ou imagem e mantêm saturação de oxigênio (SatO₂) > 93%.
 - Doença grave: indivíduos que têm frequência respiratória (FR) > 30irpm, SatO₂ < 93%, índice de oxigenação (relação PaO₂/FiO₂) < 300 ou infiltrados pulmonares > 50%.
 - Doença crítica: indivíduos que têm insuficiência respiratória, choque séptico e/ou disfunção de múltiplos órgãos.
-

Fonte: *National Institutes of Health*.³⁶

fibrose mais rapidamente que outras formas de SARA. O vírus se propaga, grande número de partículas virais é liberado e a maioria das células sofre apoptose e morre. A recuperação exigirá vigorosa resposta imune inata e adquirida e regeneração epitelial. Os idosos são do grupo de risco pela resposta imune diminuída, capacidade reduzida de reparar o epitélio e menor depuração mucociliar, permitindo que o vírus se espalhe mais rapidamente.

Tratamento

Revisando a literatura, até o momento, pode-se concluir que não existem evidências científicas para recomendar qualquer tratamento da COVID-19 na fase precoce. Apesar de não existir tratamento aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), em muitos países, os médicos estão prescrevendo diversas medicações sem comprovação científica.⁵¹

Atualmente, baseado em estudos *in vitro* sobre a supressão da atividade do SARS-CoV-2 e de estudos em outras cepas de coronavírus, vários medicamentos têm sido utilizados, seguindo uma linha de tratamento com intuito de inibir diferentes etapas de replicação: fusão (uso de anticorpos monoclonais e plasma de pacientes curados); endocitose (cloroquina e hidroxicloroquina); tradução (mesilato de camostato); proteólise (lopinavir-ritonavir e remdesivir); tradução e replicação do RNA; embalagem do virion; e liberação do virion.⁵¹

A OMS e alguns parceiros lançaram o SOLI-

DARITY, um ensaio clínico internacional com objetivo de determinar a eficácia de diferentes tratamentos, realizado em mais de 400 hospitais, em 35 países: remdesivir; lopinavir/ritonavir; lopinavir/ritonavir associado a interferon beta-1a; e hidroxicloroquina.⁵²

Numerosos estudos clínicos sobre o tratamento da COVID-19 tem sido registrados. Em agosto de 2020, foram registrados 3.379 estudos na plataforma *Clinical Trials*. No entanto, as pesquisas publicadas têm sido limitadas pelos resultados, curto acompanhamento, critérios de elegibilidade, pequeno tamanho da amostra e falta de avaliação dos efeitos adversos. Embora os ensaios clínicos randomizados sejam o desenho de estudo ideal, dada a urgência, estudos observacionais foram publicados e seus resultados considerados para avaliar os resultados clínicos e efeitos adversos. Para uso dessas drogas em gestantes, existe ainda a necessidade da observância da segurança fetal, havendo a necessidade de pesquisas clínicas específicas em grávidas.⁵³

O CDC e diversas sociedades médicas, nacionais e internacionais, publicaram recomendações sobre tratamento, as quais são atualizadas, à medida que mais dados estão disponíveis.^{36,54} A OMS publicou em setembro de 2020 um “*living guideline*” para tratamento da COVID-19, com ênfase no uso de corticosteroides para doentes graves, intubados ou recebendo oxigenioterapia, única modalidade terapêutica que demonstrou ser efetiva para redução da mortalidade.⁵⁵

Sulfato de cloroquina e sulfato de hidroxicloroquina

Essas drogas vêm sendo utilizadas amplamente para algumas formas da malária, sendo a hidroxicloroquina sintetizada a partir do sulfato de cloroquina, a que apresenta menor toxicidade.⁵⁶

A cloroquina é absorvida pelo trato gastrointestinal e liga-se moderadamente (60%) às proteínas plasmáticas, sofrendo biotransformação, pelo sistema hepático do citocromo P450, em metabólitos ativos. Os derivados desses metabólitos irão inibir a síntese de proteína, após inibição da polimerase de DNA e RNA.⁵⁶ A ação anti-inflamatória em doenças auto-imune, como a artrite reumatóide e o lúpus eritematoso sistêmico, não é conhecida.⁵⁶

Apesar de terem sido, inicialmente, incluídas em protocolos hospitalares, principalmente em pacientes graves, mesmo sem evidências científicas, ambas não são isentas de risco. Efeitos colaterais são descritos, principalmente os cardiovasculares, como vasodilatação, hipotensão, diminuição do desempenho miocárdico e arritmias, incluindo prolongamento de QT e bloqueio de ramo e atrioventricular (AV). Esses efeitos são dose-dependentes, podendo causar a morte, se forem elevadas. Os efeitos adversos não cardiovasculares relatados são náusea, vômito e diarreia, trombocitopenia, anemia aplásica, choque, convulsões, hipocalemia, coma e morte, mesmo em doses habituais. Desses, o efeito cardiovascular adverso mais observado é o bloqueio AV, acometendo até 85% dos pacientes. Ressalta-se que a maioria desses efeitos adversos retornam à normalidade com a suspensão da droga, porém, em alguns casos, a insuficiência cardíaca pode se manter por toda a vida.⁵⁷

Devem-se tomar cuidados com a associação de medicamentos, pois interações, não são raras, como com a digoxina, insulina, hipoglicemiantes orais, antiepiléticos, metotrexato, ciclosporina e medicamentos que prolongam o QT.⁵⁷

As várias sociedades médicas, nacionais e internacionais, não recomendam seu uso de rotina, tanto em pacientes leves, como graves.³⁶ Entretanto, indo de encontro as recomendações e por pressão do presidente da República, o Ministério da Saúde do Brasil, ampliou o acesso dos pacientes a esse tratamento no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Infelizmente, essa foi uma decisão exclusivamente política sem respaldo científico, baseada nos interesses da política negacionista de oferecer uma solução “mágica” para reforçar a decisão governamental de relaxar as regras de distanciamento social e levar a população às ruas com uma falsa sensação de segurança, além da necessidade de ter mercado

para distribuir os milhões de comprimidos que, por erro de cálculo, foram fabricados pelo laboratório do Exército desde fevereiro/2020.

Em 20 de junho de 2020 o *National Institutes of Health* (NIH) interrompeu o ORCHID Trial, com aproximadamente 470 pacientes, depois de uma análise de ínterim em que não foi comprovado efeito benéfico da hidroxicloroquina.⁵⁸ Um estudo publicado no *New England Journal of Medicine* também não demonstrou efeitos benéficos utilizando-a para profilaxia. O rationale da droga foi questionado depois que pesquisadores demonstraram que seu efeito só era verificado nas células VERO, pois nessas células o único caminho para o vírus é a via do endossomo, dependente da acidez do meio. Como a hidroxicloroquina altera a acidez do meio, impede a entrada do vírus na célula. Todavia, quando a droga foi testada em células específicas do trato respiratório, havendo uma segunda via independente, a hidroxicloroquina falhou em bloquear a entrada do vírus em cultura celular.

Hidroxicloroquina não deve ser administrada na gravidez, a despeito da insistência do Ministério da Saúde do Brasil, por ser classe indeterminada do FDA e classe D da diretriz australiana, tendo sido descritos efeitos mutagênicos *in vitro* em animais e não ser possível descartar malformações em humanos. A droga deve ser usada quando o benefício supera o risco, como em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatóide e malária, situações em que sua efetividade foi demonstrada e a doença acarreta maior risco que o tratamento.

Ivermectina

A ivermectina é um agente antiparasitário de amplo espectro que, nos últimos anos, foi identificado como tendo atividade antiviral, *in vitro*. Recentemente, foi observado que a droga inibiu o SARS-CoV-2,⁵⁴ sendo necessário estudos *in vivo*.

Um estudo multicêntrico, observacional e prospectivo realizado com pacientes diagnosticados com a COVID-19, em 169 hospitais, incluiu 1.408 pacientes, divididos em dois grupos: ivermectina (150µg/Kg) dose única; e terapia habitual, sem ivermectina. Observou-se que a mortalidade geral foi menor nos pacientes que fizeram uso da ivermectina, da mesma forma, que a mortalidade no grupo de pacientes que necessitaram de ventilação mecânica.⁵⁹ Porém, foi uma publicação pré-print que ainda não foi revisada por pares e não há ensaios clínicos randomizados publicados comprovando a efetividade e segurança da droga.

Ivermectina, de acordo com recente metanálise,

é classe C na gravidez e só pode ser usada se os benefícios claramente superarem os riscos.⁶⁰

Lopinavir/ritonavir

A combinação dos inibidores da protease, lopinavir e ritonavir, utilizada na infecção por HIV, foi considerada um tratamento potencialmente útil, devido a estudos *in vitro* mostrarem atividade antiviral contra o SARS-CoV. Em estudo randomizado com 199 pacientes graves comparou o uso adicional de lopinavir/ritonavir (400/100mg) duas vezes por dia, associado ao tratamento padrão, com apenas o tratamento padrão, e não se evidenciou diminuição do tempo para melhora clínica e do tempo de deteriorização clínica. A taxa de declínio do SARS-CoV-2 foi semelhante nos dois grupos e o uso da medicação foi interrompido no início em 14% dos pacientes, por efeitos adversos gastrointestinais. Em dois pacientes, observou-se evento adverso grave (gastrite aguda).⁶¹

Remdesivir

O remdesivir é um análogo da adenosina (pró-fármaco análogo de nucleosídeos) que se incorpora as cadeias virais de RNA e impede a ação da polimerase viral através do término prematuro da transcrição de RNA.⁴⁰

O NIH tem recomendado seu uso e apesar de não ser aprovado pela FDA, está autorizado seu uso de emergência para tratamento de adultos e crianças graves, sendo investigada sua efetividade em ensaios clínicos.⁶²

Dados preliminares de um estudo multicêntrico e randomizado, que incluiu 1.062 pacientes hospitalizados, observaram menor tempo de recuperação clínica e menor taxa de mortalidade (6,7% x 11,9%; *Hazard Ratio* = 0,55; IC95% = 0,36 – 0,83) com uso do remdesivir comparado ao placebo.⁶³ Por outro lado, outro estudo multicêntrico e randomizado, que incluiu 237 pacientes, não evidenciou diferença no tempo de melhora clínica. Entretanto, o estudo foi encerrado precocemente, resultando em tamanho amostral pequeno, além de que o uso de medicamentos concomitantes (corticosteróides, lopinavir/ritonavir e *interferon*) pode ter obscurecido os efeitos do remdesivir.⁶⁴

Uma revisão sistemática publicada em setembro/2020 sugeriu que remdesivir pode ser benéfico no tratamento de pacientes com a COVID-19 mas a qualidade da evidência é baixa. Como o medicamento é muito caro e a dexametasona é mais barata, segura e efetiva, o remdesivir deve ser reservado a protocolos de pesquisas.

Tocilizumabe e Sarilumabe

A tempestade de citocinas, chamada síndrome de liberação de citocinas (RSC), é a principal causa de morbidade em pacientes críticos com a COVID-19, por estar envolvida na patogênese da falência de órgãos levando à morte. O vírus ativa diferentes células imunes, como macrófagos, monócitos e células dendríticas, levando a secretar citocinas pró-inflamatórias, como *IL-6* e outras.⁶⁵

O tocilizumabe inibe o receptor da *IL-6* e reduz a produção de citocinas, sendo utilizado na fase aguda de doenças reumatológicas. A *IL-6* é induzida por estímulos inflamatórios e media diversas respostas imunológicas, resultando na diminuição da difusão de oxigênio. Os músculos respiratórios ficam fatigados, podendo levar à insuficiência respiratória.⁶⁵

Alguns estudos observacionais e relatos de casos descreveram o uso de tocilizumabe em pacientes graves, observando melhora nos parâmetros respiratórios e laboratoriais, como níveis de ferritina, proteína C reativa e D-dímero, assim como nas alterações da TAC. Para obter mais evidências estudos estão sendo realizados.⁶⁶

O sarilumabe também pode ser utilizado com a finalidade terapêutica de atuar sobre as citocinas nos pacientes com a COVID-19. É um anticorpo monoclonal humano e antagonista da *IL-6*. Os ensaios clínicos utilizando a droga foram iniciados.⁶⁷

Para o NIH, os dados atuais ainda permanecem insuficientes para recomendar o uso de inibidores da *IL-6* no tratamento da COVID-19.⁴⁰

Interferon beta 1B e interferon alfa 2B

Os *interferons* são citocinas que modulam a resposta imune por diversos mecanismos e são utilizados em tratamento e controle de doenças auto-imunes.

Em estudo randomizado com 127 adultos, a princípio não graves, observou que no grupo de intervenção, houve menor tempo para negatificação do teste de *swab* nasofaríngeo, de melhora clínica, de alta hospitalar e de transmissibilidade. Porém, esses são desfechos intermediários que não se associam a redução da mortalidade e, portanto, mais estudos são necessários.⁶⁸

Plasma de pacientes curados

O uso de plasma de convalescente foi recomendado como tratamento empírico durante surtos do vírus Ebola, MERS-CoV e H1N1. Uma série de casos descreveu a administração de plasma de convalescente, em cinco pacientes com a COVID-19 grave. Houve diminuição da carga viral nasofaríngea, diminuição no escore de gravidade e melhora da oxigenação após 12 dias da transfusão do plasma.⁶⁹

No entanto, o tamanho limitado da amostra e o desenho do estudo impedem afirmar sobre a eficácia desse tratamento.

Em revisão sistemática disponibilizada na biblioteca *Cochrane*, que incluiu oito estudos (sete série de casos e um de intervenção com apenas um braço), com 32 participantes, concluiu que as evidências são de baixa qualidade para recomendação dessa terapêutica.⁷⁰ Da mesma forma, um ensaio clínico randomizado que incluiu 103 pacientes com a COVID-19, não evidenciou melhora estatisticamente significativa em utilizar o plasma de convalescente.⁷¹

Dexametasona

Desde a publicação dos resultados do RECOVERY Trial, sugeriu-se que a dexametasona deveria ser usada no tratamento de formas graves da COVID-19. A droga reduziu em 1/5 a mortalidade em pacientes requerendo uso de oxigênio e em 1/3 nos pacientes submetidos a ventilação mecânica, porém não foi efetiva na recuperação dos casos leves. O rationale de usar a dexametasona se justifica pela reação hiperinflamatória que pode ser atenuada com a corticoterapia.⁵⁰ Os glicocorticoides atravessam a placenta e têm sido amplamente usados em obstetrícia, sendo classe B de acordo com FDA, não existindo, contra-indicação.

As diretrizes da OMS relata que a única droga recomendada para o tratamento de pacientes com a COVID-19 é a dexametasona ou, alternativamente, outros corticosteroides como hidrocortisona e metilprednisolona, devendo seu uso se restringir aos pacientes graves (Tabela 4).⁵⁵

Prognóstico

O prognóstico da COVID-19 é variável e dependente de vários fatores. Embora a maioria das pessoas com a COVID-19 desenvolva doença leve (40%) ou moderada (40%), aproximadamente 15% desenvolvem doença grave, com complicações como insuficiência respiratória, SRAG, sepse e choque séptico, tromboembolismo e falência de múltiplos órgãos, incluindo renal e cardíaca.⁴⁰

Alguns fatores prognósticos são inerentes ao paciente, como gestantes, imunossuprimidos, pacientes >60 anos e presença de comorbidades, sobretudo doença cardiovascular e diabéticos, o que caracterizam pacientes do grupo de risco (Tabela 5).^{65,72}

As taxas de mortalidade são heterogêneas, dependente das medidas adotadas. A OMS sugere uma taxa de 3,8%, porém varia entre 0,6% a 4,2%. Esses dados ainda são especulativos, pois somente com estudos soroepidemiológicos poder-se-á determinar a real prevalência de infecção e, conseqüentemente, a taxa de mortalidade.²⁷ A alta taxa de mortalidade da Itália pode ser justificada porque a população italiana é considerada mais idosa e a morte relacionada à COVID-19 na Itália ser definida como óbito de paciente que tivesse um teste positivo. Em outros países, ocorre uma avaliação clínica detalhada, existindo a possibilidade do óbito ter sido considerado como causado por comorbidades e, não necessariamente, pela COVID-19. Outro ponto é quanto à política de testagem apenas de pacientes graves, não se notificando os casos leves, resultando em aumento da letalidade.⁷²

Considerações finais

Diante do exposto, o SARS-CoV-2 é um CoV altamente transmissível que levou à atual pandemia e a interrupção das atividades sociais e laborais. Ainda há uma limitação na compreensão mais precisa da patogênese da SARS-CoV-2 em humanos, o que dificulta a identificação de fatores virais e do hospedeiro. Atualmente, encontra-se a ardua missão de desenvolver e testar intervenções antivirais que acabará por controlar a COVID-19 em humanos. Na presente revisão, detalhamos a atual compreensão do SARS-CoV-2, resultado de esforços incriveis de pesquisadores em todo o mundo.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Souza ASR, Amorim MMR, Melo ASO, Katz L; Obtenção de artigos: Souza ASR, Amorim MMR, Melo ASO, Delgado AM, Florêncio ACMCC, Oliveira TV, Lira LCS, Sales LMS, Souza GA, Melo BCP, Morais I, Katz L; Avaliação e interpretação dos artigos e Redação do manuscrito: Souza ASR, Amorim MMR, Melo ASO, Delgado AM, Florêncio ACMCC, Oliveira TV, Katz L; Revisão do manuscrito: Souza ASR, Amorim MMR, Melo ASO, Delgado AM, Florêncio ACMCC, Oliveira TV, Lira LCS, Sales LMS, Souza GA, Melo BCP, Morais I, Katz L, NCOVIP; Revisão crítica: Souza ASR, Amorim MMR. Todos os autores aprovaram a versão final do artigo.

Tabela 4

Corticóides recomendados para o tratamento farmacológico da COVID-19.

| Corticosteroide | Dosagem (mg) |
|-------------------|--------------|
| Dexametasona | 6 |
| Hidrocortisona | 50 |
| Metilprednisolona | 10 |
| Prednisona | 40 |

Fonte: Adaptado de Lamontagne *et al.*⁵⁵

Tabela 5

Fatores de risco da COVID-19.

| Alterações analíticas e fatores de risco de gravidade associados com uma pior evolução clínica | |
|--|--|
| Marcadores de gravidade | Fatores de risco para desenvolver doença grave |
| Linfopenia (< 1000) | Idade >60 anos |
| D- Dímero (>1000) | Hipertensão |
| PCR | Enfermidade cardiovascular |
| DHL | Pneumopatia |
| Ferritina | Diabetes |
| Creatinina | Obesidade |
| IL-6 (marcador de tempestade de citocinas) | Imunossupressão |
| Aumento de transaminases | Câncer |
| | Gravidez |

Fonte: Adaptado de Rubio-Pérez *et al.*³⁴

*Membros do Grupo NCOVIP

Beatriz dos Santos Moura, Chistiane Tiné Cantilino, George Augusto da Fonseca Carvalho Antunes de Lima, Glaucia Virginia de Queiroz Lins Guerra, Irla Valença Araujo, Isabela Coutinho, José Roberto da Silva Júnior, Judith Corrêa Rego, Liana Lira, Luiza Rocha de Souza, Maria Clara Coutinho, Maria Luiza Câmara, Mayara Biase, Mayara Telino, Nathália Mello, Pedro Igor Alves de Barros Lins, Antônio Fragoso, Gustavo Fonseca de Albuquerque Souza,

Lucas Machado Farias, Manoel Luiz Ferreira Junior, Maria Zilda Lacerda, Raissa Lemos, Sara Katz, Eduarda Coutinho Albuquerque Neiva Coêlho, Adara Cabral Resende, Antônio Henriques de França Neto, Arthur Ferreira Cerqueira Amorim, Beatriz Bezerra de Oliveira, Bianca Conserva Freire, Clara de Araújo Dantas Teixeira, Ester Soares de Almeida, Fabiana de Oliveira Melo, Fernanda Joyce Muniz Macedo, Gabrielle Avelino Diniz Gonzaga, Girlene Souza de Azevedo, Ionara Neves Bezerra, Janine Florêncio de Souza, Lucas Felix Marinho Neves,

Luccas de Oliveira Madruga, Maria Eduarda Gurgel Medeiros, Marina Amorim Albuquerque, Paula de Carvalho Martins Fonseca, Thales Albuquerque Rocha, Raphaela Nóbrega Ramos, Suélem Tais Clementino Ribeiro de Menezes, Isabella Abrantes Leite Batista, Laisa Morgana Sales Brito, Lidie Anne Diniz Viégas, Maria Clara Nascimento Lopes, Roberto Magliano de Moraes, Viviane Meneghetti Ugulino Azevedo Isidro, Áfia Regina da Silva Gouveia, Débora Melo Sarmento Rodrigues, Kárita Morrana de Lima Nunes, Renata de Moura Teixeira,

Tatiana Viana Fragoso Vieira, Amanda Apoloni Tissiani, Germana Lucena de Andrade, Marcelo Paulo Tissiani, Roberto Magliano de Moraes Filho, Ana Caroline Paraguay Martins, Maria Luiza Cordeiro Nóbrega Carvalho, Pedro Henrique Carneiro da Cunha Florêncio, Victor de Medeiros Cabral, Marcelo Marques de Souza Lima, Maria Clara Silva Ferreira, Samira, Rios da Silva, Shirley Karolynny Alves Alberico, Francisco Edson de Lucena Feitosa, Carolina Dornellas Costa Lima, Jordana Parente Paiva, Priscila Fiusa Lyra Miná.

Referências

- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55:105948.
- Lam TT-Y, Jia N, Zhang Y-W, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. 2020;583(7815):282-285.
- WHO (World Health Organization). Novel Coronavirus (2019-Ncov) Situation Report 1 - 21 January 2020. World Health Organization (WHO); 2020.
- Ma J. South China Morning Post. Coronavirus: China's first confirmed Covid-19 case traced back to November 17. Published March 13, 2020. <https://www.scmp.com/news/china/society/article/3074991/coronavirus-chinas-first-confirmed-covid-19-case-traced-back>
- Deslandes A, Berti V, Tandjaoui-Lambotte Y, et al. SARS-CoV-2 was already spreading in France in late December 2019. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(6):106006.
- WHO (World Health Organization). Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). Published January 2020. Accessed August 20, 2020. [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
- World Health Organization (WHO). WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Published 2020. Accessed August 20, 2020. <https://covid19.who.int/>
- Brasil. Ministério da Saúde. Coronavirus Brasil. Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde. Published 2020. Accessed August 20, 2020. <https://covid.saude.gov.br/>
- World Health Organization (WHO). Emergencies. Diseases. Coronavirus disease (COVID-19). Technical guidance. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. Published 2020. [accessed August 20, 2020]. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8.
- Hallal PC, Hartwig FP, Horta BL, et al. SARS-CoV-2 antibody prevalence in Brazil: results from two successive nationwide serological household surveys. *Lancet Glob Heal*. Published online 2020.
- Brasil. Ministério da Saúde. DataSUS. SIVEP Gripe - Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe. Published 2020. [accessed August 24, 2020]. https://sivepgripe.saude.gov.br/sivepgripe/login.html?jsessionid=CHsku7TPGVH3A1cNBpa8ZA__server-sivepgripe-srvjpdf91?0
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*. 2020;323(13):1239.
- Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER). Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and COVID-19. Published 2020. Accessed September 30, 2020. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/mis-c-in-children-covid-19/art-20486809>
- Lai C-C, Wang C-Y, Wang Y-H, Hsueh S-C, Ko W-C, Hsueh P-R. Global epidemiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19): disease incidence, daily cumulative index, mortality, and their association with country health-care resources and economic status. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(4):105946.
- Takemoto MLS, Menezes M de O, Andreucci CB, et al. The tragedy of COVID-19 in Brazil: 124 maternal deaths and counting. *Int J Gynecol Obstet*. Published online July 2020.
- Amorim MMR, Soligo Takemoto ML, Fonseca EB da. Maternal deaths with coronavirus disease 2019: a different outcome from low- to middle-resource countries? *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):298-299.
- James A, Hendy SC, Plank MJ, Steyn N. Suppression and Mitigation Strategies for Control of COVID-19 in New Zealand. *medRxiv*. 2020;03.26.20044677.
- Ebrahim SH, Ahmed QA, Gozzer E, Schlagenhaupt P, Memish ZA. Covid-19 and community mitigation strategies in a pandemic. *BMJ*. 2020;368:m1066.

21. WHO (World Health Organization). Rational Use of Personal Protective Equipment for Coronavirus Disease (COVID-19) and Considerations during Severe Shortages - Interim Guidance. World Health Organization (WHO); 2020.
22. Li R, Pei S, Chen B, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Science*. 2020;368(6490):489-493.
23. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet*. 2020;395(10225):689-697.
24. Wang W, Tang J, Wei F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020;92(4):441-447.
25. Hernandez M, Scarr S, Sharma M. The Korean Clusters. How Coronavirus Cases Exploded in South Korean Churches and Hospitals. (Smith J, Gopalakrishnan R, eds.). Korea Centers for Disease Control & Prevention (KCDC). Reuters.; 2020. <https://graphics.reuters.com/CHINA-HEALTH-SOUTHKOREA-CLUSTERS/0100B5G33SB/index.html>
26. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(5):2000062.
27. Stumpfe FM, Titzmann A, Schneider MO, et al. SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy – a Review of the Current Literature and Possible Impact on Maternal and Neonatal Outcome. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2020;80:380-390.
28. WHO (World Health Organization). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). World Health Organization (WHO); 2020.
29. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;35:744-8.
30. Jin X, Lian J-S, Hu J-H, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020;69(6):1002-9.
31. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425-34.
32. Mcgonagle D, O'donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgwood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e437-e445.
33. Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020;296(2):E115-E117.
34. Rubio-Pérez I, Badia JM, Mora-Rillo M, et al. COVID-19: conceptos clave para el cirujano. *Cirugía Española*. 2020;98(6):310-319.
35. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Para Diagnóstico e Tratamento Da COVID-19.; 2020. Brasília, DF; 2020.
36. NIH (National Institutes of Health). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Treatment Guidelines. Published 2020. [accessed August 20, 2020]. <https://www.covid19treatment-guidelines.nih.gov/>
37. WHO (World Health Organization). Laboratory Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Suspected Human Cases: Interim Guidance, 2 March 2020. World Health Organization (WHO); 2020.
38. Dias VMCH, Carneiro M, Lacerda Vidal CF, et al. Orientações sobre Diagnóstico, Tratamento e Isolamento de Pacientes com COVID-19. *J Infect Control*. 2020;9(2):56-75.
39. Francisco ALM, Canga JLP. Sociedad Española de Nefrología. Nefrología al día. Coronavirus y Riñón. Actualización Completa 09 de Junio de 2020 con sus actualizaciones del 1 y 12 de Abril y 4 de Mayo. Published 2020. Accessed August 20, 2020. <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-coronavirus-riñon-actualizacion-completa-09-305>
40. WHO (World Health Organization). Clinical Management of COVID-19: Interim Guidance, 27 May 2020. World Health Organization (WHO); 2020.
41. Brasil. Ministério da Saúde. Definição de Caso e Notificação. Published 2020. [accessed October 1, 2020]. <https://coronavirus.saude.gov.br/definicao-de-caso-e-notificacao>
42. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091.
43. Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(7):791-6.
44. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620-9.
45. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63(3):390-1.
46. Rodrigues JCL, Hare SS, Edey A, et al. An update on COVID-19 for the radiologist - A British society of Thoracic Imaging statement. *Clin Radiol*. 2020;75(5):323-5.
47. Wong KT, Antonio GE, Hui DSC, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome: Radiographic Appearances and Pattern of Progression in 138 Patients. *Radiol*. 2003;228(2):401-6.
48. Kim H, Hong H, Yoon SH. Diagnostic Performance of CT and Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019: A Meta-Analysis. *Radiol*. 2020;296(3):E145-E155.
49. Moro F, Buonsenso D, Moruzzi MC, et al. How to perform lung ultrasound in pregnant women with suspected COVID-19. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(5):593-8.
50. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J*. 2020;55(4):2000607.
51. Becker RC. Covid-19 treatment update: follow the scientific evidence. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):43-53.
52. WHO (World Health Organization). Emergencies. Diseases. Coronavirus disease (COVID-19). Global research on coronavirus disease (COVID-19). "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments. Published 2020. [accessed August 20, 2020]. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-disease-2019>

- avirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments
53. Zhao X, Jiang Y, Zhao Y, et al. Analysis of the susceptibility to COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(7):1209-20.
 54. Falavigna M, Colpani V, Stein C, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of COVID-19. The task force/consensus guideline of the Brazilian Association of Intensive Care Medicine, the Brazilian Society of Infectious Diseases and the Brazilian Society of Pulmonology and Tisiology. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2020;32(2):166-96.
 55. Lamontagne F, Agoritsas T, Macdonald H, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ.* Published online September 2020:m3379.
 56. Krishna S, White NJ. Pharmacokinetics of Quinine, Chloroquine and Amodiaquine. *Clin Pharmacokinet.* 1996;30(4):263-299.
 57. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ.* 2020;369:m1849.
 58. Kiley JP. NIH halts clinical trial of hydroxychloroquine. National Institutes of Health (NIH). Published June 20, 2020. [accessed August 24, 2020]. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-halts-clinical-trial-hydroxychloroquine>
 59. TrialSiteNews. Observational Study ‘Usefulness of Ivermectin in COVID-19 Illness’ Raises some Questions. Published May 13, 2020. [accessed August 20, 2020]. <https://www.trialsitenews.com/observational-study-usefulness-of-ivermectin-in-covid-19-illness-raises-some-questions/>
 60. Nicolas P, Maia MF, Bassat Q, et al. Safety of oral ivermectin during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal.* 2020;8(1):e92-e100.
 61. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787-99.
 62. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Press Announcements. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Issues Emergency Use Authorization for Potential COVID-19 Treatment. Published 2020. [accessed August 20, 2020]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-issues-emergency-use-authorization-potential-covid-19-treatment>
 63. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med.* Published online May 2020:NEJMoa2007764.
 64. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1569-78.
 65. Chakraborty C, Sharma AR, Bhattacharya M, Sharma G, Lee S, Agoramoorthy G. COVID-19: Consider IL-6 receptor antagonist for the therapy of cytokine storm syndrome in SARS-CoV-2 infected patients. *J Med Virol.* 2020;92(11):2260-2.
 66. Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci.* 2020;117(20):10970-5.
 67. Sanofi. Sarilumab COVID-19. ClinicalTrials.gov. Published 2020. [accessed August 20, 2020]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327388>
 68. Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2020;395(10238):1695-704.
 69. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA.* 2020;323(16):1582.
 70. Valk SJ, Piechotta V, Chai KL, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(5):CD013600.
 71. Li L, Li L, Zhang W, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients with Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(5):1-11.
 72. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol.* 2020;92(7):719-25.

Recebido em 1 de Outubro de 2020

Aprovado em 9 de Dezembro de 2020

ERRATA:

Na Página 547, Onde se lia:

“Grupo Nordeste de Estudo de COVID-19 e Gravidez (NCOVIP)”

Leia-se:

“Grupo Nordeste de Estudo de COVID-19 e Gravidez (NCOVIP)*”

*Membros do Grupo de Estudo (NCOVIP) descritos no final do artigo.

Rev Bras Saúde Matern Infant. (2021) 21(Supl. 2): 5567-5567.