

REDE
CoVida
Ciência, Informação
e Solidariedade

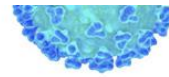


Aspectos clínicos e terapêuticos da infecção da COVID-19

RELATÓRIO ATUALIZADO EM:

21 de julho de 2020





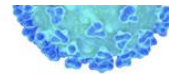
Sobre

Em dezembro de 2019 ocorreu um surto de doença respiratória de elevada mortalidade, na cidade de Wuhan na China, que foi posteriormente ligado ao novo coronavírus síndrome respiratória aguda grave (SARS), denominado de SARS-CoV-2. A doença causada foi denominada COVID-19. A disseminação deste vírus foi rápida e mundial, A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou que a COVID-19 era uma emergência de saúde pública de importância internacional em 30 de janeiro e uma pandemia em 11 de março. Pesquisadores de todo o mundo organizaram-se para estudar e entender esta doença e uma grande quantidade de publicações científicas foi gerada. Este documento é o resultado de um destes esforços, ele surge como resultado do trabalho da Rede CoVida que aglomera pesquisadores nacionais e internacionais que se reuniram para a compilação e análise de novos estudos sobre a atual pandemia. Este documento é atualizado de modo dinâmico durante o curso da pandemia após análise cuidadosa das pesquisas relevantes disponíveis em bases de dados internacionais, acompanhando a produção científica diária. Além disso, também inclui orientações emanadas pelas Agências Nacionais e Internacionais de Saúde Pública.

1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

1.1 Agente etiológico

O novo coronavírus, denominado SARS-CoV-2 é um vírus com elevado poder de disseminação. Causa uma doença multissistêmica, a COVID-19, que se manifesta com febre, sinais e sintomas respiratórios com potencial evolução grave a depender de fatores de risco que o hospedeiro apresente. Seu principal modo de transmissão é por contato direto de pessoa-a-pessoa, através de gotículas geradas durante a tosse, espirro ou fala. Além a transmissão pode ocorrer quando as mãos entram em contato com objetos contaminados (fômites) e posteriormente tocam o nariz e olhos (WHO 2020).



1.2 Incubação

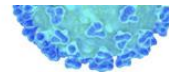
O período de incubação do vírus varia de 4 a 14 dias, sendo que a maioria dos casos ocorre nos primeiros quatro a cinco dias após a exposição (Chan et al. 2020).

Estudo de modelagem matemática (que tenta prever a progressão da doença), incluindo 181 casos chineses confirmados, estimou que os sintomas se desenvolveriam em 2,5% dos indivíduos infectados após 2,2 dias e, em 97,5% destes, em 11 dias (Lauer et al. 2020). O período médio de incubação neste estudo foi de 5,1 dias.

1.3 Níveis de gravidade

A infecção sintomática pode variar de leve a grave, sendo que a maioria dos indivíduos não apresenta manifestações graves (Li et al. 2020; Bajema et al. 2020). O relatório do Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças, que incluiu aproximadamente 44.500 casos confirmados, apontou as seguintes estimativas para casos hospitalares (Z. Wu e McGoogan 2020): (A) pneumonia leve 81%, dispnéia; (B) hipóxia ou > 50% de comprometimento pulmonar em 24-48h em 14%; e (C) insuficiência respiratória, choque ou falência múltipla de órgãos em 5% dos casos. De acordo com a OMS, a taxa de letalidade de COVID-19 variou de 5,8% em Wuhan a 0,7% no restante da China (WHO 2020b). Casos fatais ocorreram em sua maioria entre idosos e/ou pessoas portadores de comorbidades, tais como doença cardiovascular, diabetes mellitus, doença pulmonar crônica, hipertensão e câncer (Z. Wu e McGoogan 2020; Zhou et al. 2020).

A proporção de infecções graves ou fatais é diferente entre países. Por exemplo, na Itália, 12% de todos os casos detectados de COVID-19 e 16% de todos os pacientes hospitalizados necessitam de UTI, com taxa de letalidade de 5,8% em meados de março (Grasselli, Pesenti, e Cecconi 2020), enquanto, neste mesmo período na Coreia do Sul, este indicador foi de 0,9% (KCDC 2020). Observe-se que houve diferença nas características dessas populações, pois, na Itália, a idade média dos indivíduos acometidos pela doença foi de 64 anos e, na Coreia, esta média foi de 40 anos. Além disso, a Coreia assumiu precocemente uma política de testagem massiva dos indivíduos, não se restringindo àqueles internados (Kwon et al. 2020).



1.4 Fatores de risco

Os fatores de risco mais importantes para mortalidade por COVID-19 são idade, sexo masculino, doença cardiovascular, hipertensão arterial e diabetes (Zhou et al. 2020). A presença de comorbidades como hipertensão arterial sistêmica, doença coronariana, diabetes mellitus, neoplasias e comorbidades pulmonares como doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é apontada como o principal elemento de mau prognóstico, (Hou et al. 2020; Yan et al. 2020). Um estudo comparou as diferenças entre os fatores de risco para a COVID-19, e outras epidemias causadas pelo SARS em 2003 e a síndrome respiratória do oriente médio (MERS) em 2012. O diabetes foi a principal comorbidade para a SARS e MERS, , enquanto para a COVID-19 a hipertensão arterial foi mais frequente (Zhou et al. 2020).

1.5 Idade

Todos os indivíduos, apesar da idade, podem ser infectados pelo SARS-CoV-2 e apresentar a síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Entretanto, pessoas de meia-idade e idosos são os mais afetados por esta síndrome. A idade média dos pacientes hospitalizados pela COVID-19 na China variou de 49 a 56 anos em três estudos (Bajema et al. 2020; N. Chen et al. 2020). No relatório do centro de prevenção de doenças deste país, que incluiu 44.000 infecções confirmadas, 87% dos pacientes tinham 30-79 anos (Z. Wu e McGoogan 2020). Quanto mais velhos, maior a mortalidade, com taxa de letalidade de 8 a 15% entre as pessoas de 70 a 80 anos. Até o momento, a infecção sintomática em crianças se mostra incomum. Nas que apresentaram manifestações clínicas, geralmente, os sintomas foram leves. Tomando novamente como exemplo o relatório Chinês, apenas 2% das infecções ocorreram em pessoas com menos de 20 anos (Z. Wu e McGoogan 2020). De modo semelhante, na Coreia do Sul, 6,3% das infecções ocorreram entre menores de 20 anos (KCDC 2020).

1.6 Infecções assintomáticas

Há descrição de casos de portadores do vírus que não apresentam sintomas (Li et al. 2020), como ocorre na maioria das infecções virais, mas a frequência destas ocorrências ainda precisa ser estabelecida. Dados preliminares de um navio de cruzeiro, o Diamond

Princess em Yokohama, no qual todos os sujeitos foram testados para COVID-19, revelaram que 17% da população a bordo apresentou resultado positivo em 20/02/2020 e que cerca de metade dos 619 indivíduos comprovadamente infectados eram assintomáticos (NIID 2020). Este achado é importante na medida em que indivíduos assintomáticos podem se constituir em fontes de infecção, influenciando o curso e a magnitude da epidemia.

2. Manifestações clínicas

Início dos sintomas

Os sintomas principais são sistêmicos (febre, fadiga, mialgias dentre outros) e respiratórios (tosse, dispneia, escarros, congestão nasal), há também algumas manifestações do trato gastrointestinal (anorexia, náusea, vômitos e/ou diarreia). As manifestações cutâneas são relativamente raras e foram pouco investigadas até então (Recalcati 2020).

Como sinalizado no quadro a seguir, a febre representa o sintoma mais frequente nos pacientes acometidos e distinta da gripe sazonal apresenta ausência ou rara secreção nasal. Já que acomete principalmente o trato respiratório, fadiga, tosse e dispnéia são sintomas relativamente frequentes. A frequência de sintomas em indivíduos hospitalizados na China revelou (Huang et al. 2020; Guan et al. 2020; Zhou et al. 2020):

Sintoma	Frequência
Febre	99%-88,6%
Fadiga	70%-23%
Tosse	79-59%
Anorexia (perda de apetite)	40%
Mialgias	35-15%
Escarro	33%
Dispnéia	31-18,7%
Cefaléia	13,6%

Congestão nasal	4,8%
Conjuntivite	0,8%

A SRAG é uma complicação grave da pneumonia devida a COVID-19. Investigação incluindo 138 pacientes mostrou que a SRAG ocorreu em 20% dos casos, dos quais 12,3% exigiram ventilação mecânica (Huang et al. 2020). Outra investigação, envolvendo 201 pacientes, mostrou que 41% desenvolveram SRAG. Idosos com diabetes e hipertensão foram mais associados a esta síndrome (C. Wu et al. 2020).

Anosmia e ageusia

Desde o início da circulação do vírus SARS-Cov-2 na China, diversos relatos de perda ou diminuição do olfato (anosmia/microsmia) e paladar (ageusia/disgeusia) vem sendo descritos (Mao et al. 2020). A perda aguda dessas modalidades sensoriais pode ocorrer em várias infecções por vírus respiratórios, entretanto, parece de maior significância nos pacientes acometidos pela COVID-19 (Beltrán-Corbellini et al. 2020).

A prevalência dos sintomas de anosmia e ageusia variam em diversos estudos de acordo com a população avaliada. Uma metanálise encontrou uma prevalência de 52,7% de alterações de olfato entre 1627 pacientes dos diversos estudos analisados e 43,93% de 1390 pacientes analisados (Tong et al. 2020). Anosmia está presente isoladamente como primeiro sintoma de COVID-19 em uma significativa proporção de pacientes - 35% em estudo realizado na Espanha, sendo que 70,9% se apresentaram de maneira aguda (Beltrán-Corbellini et al. 2020). Em outro estudo realizado nos Estados Unidos 26,6% dos pacientes apresentaram disfunção olfativa como manifestação inicial, sendo que em 40% desses a recomendação de realização de teste para COVID-19 foi baseada nesse sintoma (Kaye et al. 2020). Anosmia e ageusia estão presentes mesmo na ausência de sintomas de obstrução nasal, e este padrão de manifestação pode ser um alerta para uma possível infecção aguda por SARS-Cov-2 (Reinhard et al. 2020).

A fisiopatologia dessas manifestações não pode ser resumida apenas a fenômenos otorrinolaringológicos. Acredita-se que a anosmia pode ser desencadeada por destruição do epitélio olfatório e das vias olfatórias. Estudos histopatológicos mostram

destruição mínima do epitélio olfatório com predomínio de neurônios imaturos, o que pode revelar turn-over celular acelerado (Vaira et al. 2020). A redução da sobrevivência dessas células pode estar relacionada à diminuição do suporte trófico suprida pelo bulbo olfatório para os neurônios sensitivos. Tal fato corrobora a hipótese de que a lesão do bulbo olfatório pode ter papel na fisiopatologia da anosmia a despeito da lesão epitelial. Outra hipótese é a destruição neuronal causada por produção de citocina local, principalmente de IL-6, produzida pelos neurônios em resposta a proteína viral N-spike. Lesões em outras estruturas como células de sustentação do epitélio olfatório, células microvilares, glândulas de Bowman, células basais ou horizontais e pericitos do bulbo olfatório (Vaira et al. 2020). A perda da gustação pode ser explicada pela redução do ácido siálico na saliva através da ocupação do SARS-CoV-2 nos receptores de ácido siálico nas papilas gustativas, acelerando assim a degradação das partículas gustatórias. A alteração no gosto também pode ser consequência da alteração olfatória (Vaira et al. 2020). A recuperação dessas modalidades sensoriais acontece usualmente nas primeiras 2 semanas após o quadro infeccioso inicial, entretanto, alguns pacientes podem manter ainda essas disfunções por períodos maiores (Reinhard et al. 2020). A explicação para uma recuperação não completa pode estar na hipótese de destruição das células tronco do epitélio respiratório e bulbo olfatório (Vaira et al. 2020).

3. Diagnóstico etiológico

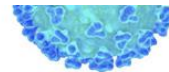
O padrão ouro para o diagnóstico da infecção pelo SARS-CoV-2 é a detecção do ácido nucléico viral baseada na reação da transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR). O teste é comumente realizado nas secreções da orofaringe e nasofaringe, no escarro, lavado broncoalveolar, sangue e em outros fluidos corporais. Este método tem sido amplamente utilizado para o diagnóstico precoce da infecção. Países que realizaram testagem massiva da população, a exemplo da Coreia do Sul, Singapura e Alemanha, conseguiram diminuir o número de óbitos relacionados ao COVID-19. No entanto, os testes de RT-PCR têm protocolos de alta complexidade, e precisam ser realizados em laboratórios centrais, pois requerem equipes treinadas e

equipamentos de elevado custo. Embora o tempo necessário para realizar o teste RT-PCR seja de 4 a 6 horas, pode ser necessário mais de 24 horas entre a recepção da amostra e a emissão do resultado. Além disso, têm sido relatados resultados falso-negativos em pacientes com quadros altamente suspeitos de COVID-19 (Winichakoon et al. 2020). Outro relatório de nossa equipe aborda com detalhes os testes diagnósticos (“Testes diagnósticos da COVID-19 - bases das indicações e seus usos” 2020).

A abordagem que demonstrou mais efetivo controle do espalhamento do vírus consistiu da tríade de identificação de casos, rastreamento de contactantes e quarentena / isolamento social (Chu et al. 2020). Além do RT-PCR testes rápidos têm ganhado importância na fase de identificação. Eles são, na sua maioria, baseados na detecção de anticorpos (IgM e IgG) dirigidos contra as proteínas do SARS-CoV-2. Testes rápidos híbridos baseados na detecção de antígenos virais (através de métodos de biologia molecular) e imunoenaios estão também em desenvolvimento (Sheridan 2020).

Os testes de detecção de anticorpos (imunoenaios) podem informar sobre a exposição prévia ao vírus (presença de IgG) ou evidenciam uma infecção aguda (IgM). Porém, a resposta imune específica é detectável em média 5-10 dias após a exposição ao patógeno. Por outro lado, a presença do vírus pode ser detectada até 5-6 dias do início dos sintomas e pode persistir por períodos superiores a 10 dias em pacientes com formas graves de COVID-19 (Liu, Yue, e Tchounwou 2020). Assim, por detectarem mais precocemente as infecções, entende-se que os testes que identifiquem a presença dos antígenos do SARS-CoV-2 são mais úteis na fase de identificação, pois detecta os casos assim que infectados, contribuindo de modo expressivo para a redução da disseminação do vírus. Por outro lado, a identificação de pessoas com imunidade adquirida através de teste rápido é uma abordagem complementar para a identificação de casos, é também uma alternativa mais barata que o RT-PCR e permite identificar o grau de imunidade comunitária, ajudando na decisão de quando diminuir medidas de distanciamento social.

4. Tratamento



4.1 Local de atendimento

4.1.1 Assistência domiciliar

Pacientes com infecção leve podem ser tratados em domicílio (CDC 2020; WHO e D Blueprint 2020), tendo-se como principal objetivo prevenir transmissão para outros indivíduos. Para os casos com sintomas leves, indica-se o isolamento domiciliar, o uso de máscara facial na presença de outra pessoa em qualquer ambiente (sala, quarto, carro, etc.) e a desinfecção de todas as superfícies de contato.

Indivíduos assintomáticos, mas confirmados para COVID-19, devem ficar em isolamento domiciliar por 14 dias desde o momento do teste positivo, mesmo que persista assintomático. Ademais, por medida de precaução, qualquer pessoa que teve contato com paciente confirmado para COVID-19, mesmo que não seja testada, deve permanecer isolada durante 14 dias, período máximo de incubação da doença.

Essas são medidas baseadas na hipótese de que a transmissão é mais intensa no início dos sintomas, ou pouco antes do aparecimento dos sintomas, o que ainda não foi cientificamente comprovado. Esta hipótese se baseia na experiência com epidemias passadas produzidas por outros vírus respiratórios.

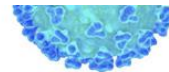
4.1.2 Assistência hospitalar

Alguns pacientes evoluem para quadros mais graves e precisam de tratamento hospitalar, para garantir o controle dos dados vitais, já que não há, no momento, medicação disponível com efeito específico contra o SARS-CoV-2.¹ Pacientes com quadro moderado a grave comumente necessitam de oxigenação.

Os casos graves evoluem com SRAG, que é causada pelo acúmulo de líquidos nos pulmões e que pode acontecer em diversas patologias. Quando o paciente com COVID-19 apresentar esta síndrome, a entubação com ventilação mecânica é comumente necessária.

A tomografia computadorizada (TC) de tórax é de grande utilidade por demonstrar o grau de comprometimento pulmonar e ajudar no diagnóstico diferencial. Nos pacientes

¹ Se você é profissional de saúde, por favor, encontre maiores detalhes em links no final deste documento.



de Wuhan com COVID-19 e pneumonia, a TC evidenciou áreas de consolidação lobulares e subsegmentares múltiplas bilaterais. Em pacientes não internados em UTI, achados representativos da TC foram opacidade bilateral em vidro fosco e áreas subsegmentares de consolidação [Huang et al. (2020); Ai et al. (2020)]. Achados que ajudam abordagem de suporte hospitalar quando contrastado com a evolução clínica.

4.2 Moléculas e produtos promissores para tratamento da COVID-19

Até a publicação deste documento, não existem registrados em Agências Reguladoras de moléculas para tratamento específico da COVID-19. Vários artigos em revistas científicas, revisados ou não por pares, relatam resultados promissores para algumas moléculas, mas que ainda carecem de solidez científica. Numerosos protocolos de pesquisa sobre este tema já se encontram em andamento. Por outro lado, até o momento algumas medicações foram testadas e se mostraram ineficientes como o uso de Remdesivir e a Hidroxicloroquina. Outros, como a Ivermectina, não foram testados em ensaios clínicos (ver nota técnica). Neste documento, mantivemos os achados sobre a Hidroxicloroquina por considerar que foi a mais extensamente testada.

4.2.1 Cloroquina e hidroxicloroquina

Recentemente, diversos estudos com diferentes abordagens metodológicas, buscaram estabelecer o papel da cloroquina/hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19. Uma revisão sistemática analisou 33 ensaios clínicos realizados nos EUA e China, bem como 6 estudos sobre uso profilático da cloroquina e hidroxicloroquina. Os ensaios de tratamento incluíram 12.894 indivíduos, e os de profilaxia 45.400, não havendo registro das dosagens dos medicamentos em todos os estudos. Os autores concluem ainda são necessários mais estudos para confirmar a eficácia e a segurança do uso destes medicamentos e que deve haver um equilíbrio entre o risco-benefício para o uso destes medicamentos (Rana e Dulal 2020).

Um ensaio clínico randomizado, utilizando doses mais elevadas de Cloroquina (600 mg 2x/dia, por 10 dias - dose total de 12 g), concluiu que esta dose não deve ser recomendada, pois 25% dos pacientes apresentaram prolongamento do intervalo QTc

no eletrocardiograma (ECG), quando comparados com doses mais baixas de cloroquina (450 mg 2x/dia, no primeiro dia, seguido de 450 mg 1x/dia por mais 4 dias - dose total de 2,7 g em 5 dias), o que resultou na interrupção do grupo de altas doses. Em relação à eficácia, não houve diferença significativa entre os dois grupos, embora tenha ocorrido mais mortes no grupo de altas doses (Borba et al. 2020).

Um estudo de coorte analisou 181 pacientes internados com pneumonia por COVID-19, sendo que 84 receberam hidroxiclороquina dentro de 48 horas da admissão (grupo HCQ) e 97 não receberam (grupo não HCQ). Oito pacientes no grupo HCQ (9,5%) tiveram alteração no ECG e o tratamento foi descontinuado. O tratamento com HCQ + tratamento padrão não foi associado com redução de internações em UTIs ou óbito em 7 dias após internação em comparação ao tratamento padrão isolado. Assim, não há apoio, segundo este trabalho, para o uso da HCQ em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19 (Mahevas et al. 2020).

4.2.2 Tocilizumab

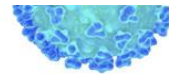
Uma condição descrita na evolução clínica de casos graves de COVID-19 é uma produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias (tempestade de citocinas), principalmente IL-6. Isto ocorre quando a reação imunológica sobrecarrega a capacidade homeostática do organismo, piorando a evolução da doença. Tocilizumab é um anticorpo monoclonal do receptor anti-interleucina-6 (IL-6) com possível efeito sobre a tempestade de citocinas (Zhang et al. 2020). No entanto, até o momento as publicações sobre esse medicamento têm limitações metodológicas importantes, o que dificulta as conclusões sobre sua eficácia. Um estudo retrospectivo não-controlado com 21 pacientes relatou negatização do RT-PCR, menor necessidade de administração de oxigênio e redução de febre (Xu et al. 2020). Outro estudo incluiu 100 pacientes hospitalizados de forma consecutiva na cidade de Brescia na Itália, sem a presença do grupo controle no desenho deste estudo. Os autores relataram melhora em 77% destes pacientes (Toniati et al. 2020). Apesar da hipótese plausível de que medicações que bloqueiam citocinas possam ter efeito sobre a tempestade imunológica, não há no momento evidência de uma substância efetiva para este quadro.

4.2.3 Tratamento com plasma convalescente

Um estudo inicial utilizando plasma de convalescentes envolvendo 5 pacientes com COVID-19 em condições críticas foi realizado na China. Eles apresentavam pneumonia grave com rápida progressão, alta carga viral (a despeito do tratamento antiviral) e estavam em uso de ventilação mecânica. A transfusão de plasma convalescente, contendo IgG específica para SARS-CoV-2 com título superior a 1:1000 resultou em resolução da SRAG em 4 dos 5 pacientes 12 dias após a transfusão e desmame da ventilação mecânica em 3 pacientes, após 2 semanas do tratamento (Shen et al. 2020).

O plasma convalescente já foi utilizado anteriormente na epidemia por SARS em Hong Kong (Cheng et al. 2005), no tratamento de pacientes infectados com Ebola (WHO 2014), na epidemia de MERS (Arabi et al. 2015) e na pandemia pelo Influenza A H1N1 (Hung et al. 2011).

No Brasil, em 04 de abril de 2020, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), através da Nota Técnica número 19/2020/SEI/GSTCO/DIRE1/ANVISA, estabeleceu que se a utilização pretendida envolver o uso do plasma convalescente como hemocomponente, não cabe a submissão de estudo clínico para apreciação e aprovação prévia da Anvisa. Sendo seu uso em situação de emergência, em virtude de risco iminente a vida do paciente, a decisão por utilizar o plasma convalescente fica sob responsabilidade do médico, devendo ser esclarecido aos pacientes o caráter experimental do tratamento. Tal recomendação foi referendada pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) em nota técnica emitida em 07/04/2020, estimulando a seleção de doadores que se recuperaram da doença para coleta de plasma a ser infundido nos doentes criticamente enfermos. Segundo o site Clinical Trials (<https://www.clinicaltrials.gov>), no momento, existem 49 estudos em propondo o uso de plasma convalescente, nem todos estão recrutando pacientes. A maioria dos estudos publicados até o momento refere-se a séries de casos em que a terapia foi utilizada em pacientes graves, na maioria das vezes com sucesso e sem graves eventos adversos, porém em uso de outras terapias associadas (Ye et al. 2020). Não há ainda estudos envolvendo um grande número de pacientes que permitam



uma análise mais detalhada desta terapia, seja isoladamente ou em associação a outras medidas terapêuticas, no tratamento da COVID-19.

4.2.4 Heparina de baixo peso molecular (HBPM) e heparina não-fracionada (HNF)

Alguns estudos mostraram que a forma severa de COVID-19 aumentava o risco de tromboembolismo venoso e coagulação intravascular disseminada. Outros estudos evidenciaram o aumento de fatores, como os D-dímero, indicando também estado de hipercoagulabilidade em pacientes (N. Chen et al. 2020; Chen et al. 2020; Tang et al. 2020). Nesse sentido, alguns consensos de experts recomendaram a indicação de anticoagulação no manejo específico destes pacientes (American Society of Hematology 2020). Tang et al (2020), efetuaram uma revisão a partir de uma série de casos internados no Tongji Hospital of Huazhong University of Science and Technology em Wuhan. Foram excluídos os pacientes com menos de 18 anos, os que foram uma internação de menos de 7 dias, aqueles que apresentavam diátese hemorrágica e/ou ainda aqueles que não tinham dados dos parâmetros de coagulação. O diagnóstico de COVID-19 foi confirmado por RT-PCR e os casos severos foram definidos como > 30 resp/min, 93% de saturação arterial de O₂ ao repouso e PaO₂/FiO₂ 300 mmHg. O grupo de pacientes anticoagulados foi definido como os que receberam heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou heparina no-fracionada (HNF) por 7 ou mais dias. Em um total de 1786 casos confirmados, 449 pacientes foram incluídos nesse estudo, a idade média foi de 65.1 12.0 anos e 99 pacientes (22%) receberam heparina por 7 dias. Desses últimos 94 receberam 40-60mg/dia de enoxaparina (HBPM) e cinco receberam 10.000 a 15.000 UI/dia de HNF. Não foi evidenciado alguma diferença significativa na mortalidade a 28 dias entre os dois grupos estudados, com e sem heparina (30.3% vs 29.7%, P = .910) e, por este motivo, no se recomenda anticoagulação para todos os pacientes severos com COVID-19. No entanto, para um subgrupo selecionado pelo SIC-score, os pacientes com um número de plaquetas acima de 100 (109/L) e um TP entre 1,2 e 1,4, poderiam se beneficiar de um tratamento anticoagulante; os pacientes com uma taxa de D-dímero acima de 3,0 g/mL também poderiam se beneficiar de tal terapia (Tang et al. 2020).

5. Protocolos

Profissionais de diversas especialidades podem encontrar protocolos específicos nos links abaixo:

- Protocolo de manejo clínico da COVID-19 na atenção especializada;²
- Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19;³
- Fluxo de manejo clínico na atenção primária à saúde em transmissão comunitária;⁴
- Fluxo de manejo clínico de gestante;⁵
- Fluxo de manejo clínico de idoso;⁶
- Recomendações da Associação de Medicina Intensiva Brasileira para a abordagem do COVID-19⁷
- Configurações para ventilação mecânica pode ser encontrada no artigo de (Matthay, Aldrich, e Gotts 2020), acesso aberto.
- Diretrizes para manejo em UTI de adultos em condições críticas com COVID-19⁸

6. Considerações finais

Nunca antes a comunidade científica se organizou de modo tão rápido para entender uma doença como no caso da COVID-19, que já se tornou o principal problema de saúde pública do século 21. Este relatório é o resultado do esforço de um grupo de pesquisadores, com núcleo no nordeste do Brasil e com colaboração de pesquisadores de diversas regiões do mundo. Os demais relatórios da Rede CoVida podem ser obtidos no site <https://covid19br.org/>, gráficos da evolução da doença em diversos países podem ser encontrados no link <https://covid19br.org/graficos/> e previsões matemáticas da evolução da pandemia a nível municipal pode ser encontrado no link <https://painel.covid19br.org/>.

² <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/14/Protocolo-de-Manejo-Cl--nico-para-o-Covid-19.pdf>

³ <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/18/Diretrizes-Covid19.pdf>

⁴ <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/22/20200422-FLUXOGRAMA-ver08.pdf>

⁵ <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/25/Fluxo-de-manejo-cl--nico-de-gestantes.pdf>

⁶ <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/25/Fluxo-de-Manejo-cl--nico-do-adulto-e-idoso.pdf>

⁷ https://www.amib.org.br/fileadmin/user_upload/amib/2020/abril/13/Recomendaco_es_AMIB-atual.-16.04.pdf

⁸ <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06022-5>

O tratamento da COVID-19 é ainda de suporte, pois nenhuma das moléculas testadas até o momento apresenta resultado cientificamente comprovado que indique seu uso como medicação específica no tratamento desta doença. Mais esforços são necessários, por parte da comunidade científica nacional e internacional na condução de protocolos de pesquisa bem desenhados e seguros, que possam ser utilizados nos serviços de saúde nas diferentes partes do mundo.

A abordagem mais efetiva para o controle da pandemia é aquela que inclua testagem massiva para identificação dos casos, rastreamento dos contactantes e quarentena / isolamento social. Infelizmente, essas medidas não foram implementadas no Brasil e houve um avanço rápido da doença no país. Até o momento, o Brasil é o segundo país com mais mortes em número absoluto no mundo. O presente documento foi escrito com a esperança de que profissionais que assumiram tarefas na linha de frente do combate encontrem uma síntese e um ponto de partida para aprofundamento dentro de suas áreas a partir das referências que consideramos mais robustas no momento.

Informações adicionais encontram-se nos sites:

- Rede CoVida (<https://covid19br.org/>)
- Fiocruz (<https://portal.fiocruz.br/coronavirus-2019-ncov-informacoes-para-pesquisadores-0>)
- SESAB (<http://www.saude.ba.gov.br/>)
- OMS (<https://www.who.int/westernpacific/health-topics/coronavirus>)
- NIH (<https://www.nih.gov/health-information/coronavirus>)

- CDC (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>)

Elaboração

Agostino Strina (Instituto de Saúde Coletiva, UFBA);
Fabiana Camelier de Assis Cardoso;
Julyana Maria Lopes Quintino (Universidade Federal do Recôncavo da Bahia - UFRB);
Luis Fernando S Castro-de-Araujo (Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para Saúde - CIDACS; Departamento de Psiquiatria, Austin Hospital, The University of Melbourne);
Maria Fernanda Rios Grassi (Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública; Instituto Gonçalo Moniz, Fiocruz);
Maria Glória Teixeira (Instituto de Saúde Coletiva, UFBA);
Marinho Marques da Silva Neto (Colegiado de Medicina, Departamento de Ciências da Vida - Universidade do Estado da Bahia - UNEB; Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia - Hemoba);
Mateus Santana do Rosário (Departamento de Ciências da Vida - Universidade do Estado da Bahia; Obras Sociais Irmã Dulce - OSID; Hospital Santo Antônio, Santa Casa da Bahia - Hospital Santa Izabel)
Miguel Andino Depallens (Universidade do Estado da Bahia - UNEB; Universidade Federal do Recôncavo da Bahia - UFRB).

REFERÊNCIAS

Ai, Tao, Zhenlu Yang, Hongyan Hou, Chenao Zhan, Chong Chen, Wenzhi Lv, Qian Tao, Ziyong Sun, e Liming Xia. 2020. “Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases”. *Radiology*, fevereiro, 200642. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>.

American Society of Hematology. 2020. “COVID-19 and VTE-Anticoagulation - Hematology.Org”. <https://www.hematology.org:443/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>.

Arabi, Yaseen, Hanan Balkhy, Ali H. Hajeer, Abderrezak Bouchama, Frederick G. Hayden, Awad Al-Omari, Fahad M. Al-Hameed, et al. 2015. “Feasibility, Safety, Clinical, and Laboratory Effects of Convalescent Plasma Therapy for Patients with Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection: A Study Protocol”. *SpringerPlus* 4 (1): 709. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1490-9>.

Bajema, Kristina L., Alexandra M. Oster, Olivia L. McGovern, Stephen Lindstrom, Mark R. Stenger, Tara C. Anderson, Cheryl Isenhour, et al. 2020. “Persons Evaluated for 2019 Novel Coronavirus - United States, January 2020”. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 69 (6): 166-70. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6906e1>.

Beltrán-Corbellini, Á, J. L. Chico-García, J. Martínez-Poles, F. Rodríguez-Jorge, E. Natera-Villalba, J. Gómez-Corral, A. Gómez-López, et al. 2020. “Acute-Onset Smell and Taste Disorders in the Context of COVID-19: A Pilot Multicentre Polymerase Chain Reaction Based CaseControl Study”. *European Journal of Neurology* n/a (n/a). <https://doi.org/10.1111/ene.14273>.

Borba, Mayla Gabriela Silva, Fernando Fonseca Almeida Val, Vanderson Souza Sampaio, Marcia Almeida Araujo Alexandre, Gisely Cardoso Melo, Marcelo Brito, Maria Paula Gomes Mourao, et al. 2020. “Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial.” *JAMA Netw Open* 3 (4): e208857. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8857>.

CDC. 2020. “Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19)”. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.

Chan, Jasper Fuk-Woo, Shuofeng Yuan, Kin-Hang Kok, Kelvin Kai-Wang To, Hin Chu, Jin Yang, Fanfan Xing, et al. 2020. “A Familial Cluster of Pneumonia Associated with the 2019 Novel Coronavirus Indicating Person-to-Person Transmission: A Study of a Family Cluster”. *Lancet* 395 (10223): 514-23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9).

Chen, Guang, Di Wu, Wei Guo, Yong Cao, Da Huang, Hongwu Wang, Tao Wang, et al. 2020. “Clinical and Immunologic Features in Severe and Moderate Coronavirus Disease 2019.” *J Clin Invest*, março. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>.

Chen, Nanshan, Min Zhou, Xuan Dong, Jieming Qu, Fengyun Gong, Yang Han, Yang Qiu, et al. 2020. “Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study”. *Lancet* 395 (10223): 507-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).

Cheng, Y., R. Wong, Y. O. Y. Soo, W. S. Wong, C. K. Lee, M. H. L. Ng, P. Chan, K. C. Wong, C. B. Leung, e G. Cheng. 2005. “Use of Convalescent Plasma Therapy in SARS Patients in Hong Kong”. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 24 (1): 44-46. <https://doi.org/10.1007/s10096-004-1271-9>.

Chu, Derek K., Elie A. Akl, Stephanie Duda, Karla Solo, Sally Yaacoub, Holger J. Schünemann, Derek K. Chu, et al. 2020. “Physical Distancing, Face Masks, and Eye Protection to Prevent Person-to-Person Transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis”. *The Lancet* 0 (0). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9).

Grasselli, Giacomo, Antonio Pesenti, e Maurizio Cecconi. 2020. “Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response”. *JAMA*, março. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4031>.

Guan, Wei-Jie, Zheng-Yi Ni, Yu Hu, Wen-Hua Liang, Chun-Quan Ou, Jian-Xing He, Lei Liu, et al. 2020. "Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China". *N. Engl. J. Med.*, fevereiro. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.

Hou, Wei, Wei Zhang, Ronghua Jin, Lianchun Liang, Bin Xu, e Zhongjie Hu. 2020. "Risk Factors for Disease Progression in Hospitalized Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study". *Infectious Diseases*, maio, 1-8. <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1759817>.

Huang, Chaolin, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren, Jianping Zhao, Yi Hu, Li Zhang, et al. 2020. "Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China". *Lancet* 395 (10223): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

Hung, I. F., K. K. To, C.-K. Lee, K.-L. Lee, K. Chan, W.-W. Yan, R. Liu, et al. 2011. "Convalescent Plasma Treatment Reduced Mortality in Patients With Severe Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 Virus Infection". *Clinical Infectious Diseases* 52 (4): 447-56. <https://doi.org/10.1093/cid/ciq106>.

Kaye, Rachel, C. W. David Chang, Ken Kazahaya, Jean Brereton, e James C. Denny. 2020. "COVID-19 Anosmia Reporting Tool: Initial Findings". *Otolaryngol Head Neck Surg*, abril, 0194599820922992. <https://doi.org/10.1177/0194599820922992>.

KCDC. 2020. "KCDC Updates on COVID-19 in Korea". KCDC. <https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030>.

Kwon, Ki Tae, Jae Hoon Ko, Heejun Shin, Minki Sung, e Jin Yong Kim. 2020. "Drive-Through Screening Center for COVID-19: A Safe and Efficient Screening System against Massive Community Outbreak". *J. Korean Med. Sci.* 35 (11): e123. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e123>.

Lauer, Stephen A., Kyra H. Grantz, Qifang Bi, Forrest K. Jones, Qulu Zheng, Hannah R. Meredith, Andrew S. Azman, Nicholas G. Reich, e Justin Lessler. 2020. "The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application". *Annals of Internal Medicine*.

Li, Long-Quan, Tian Huang, Yong-Qing Wang, Zheng-Ping Wang, Yuan Liang, Tao-Bi Huang, Hui-Yun Zhang, Wei-Ming Sun, e Yu-Ping Wang. 2020. "2019 Novel Coronavirus Patients' Clinical Characteristics, Discharge Rate and Fatality Rate of Meta-Analysis." *J Med Virol*, março. <https://doi.org/10.1002/jmv.25757>.

Liu, Wei, Xiao-Guang Yue, e Paul B. Tchounwou. 2020. "Response to the COVID-19 Epidemic: The Chinese Experience and Implications for Other Countries." *Int J Environ Res Public Health* 17 (7). <https://doi.org/10.3390/ijerph17072304>.

Mahevas, Matthieu, Viet-Thi Tran, Mathilde Roumier, Amelie Chabrol, Romain Paule, Constance Guillaud, Elena Fois, et al. 2020. "Clinical Efficacy of Hydroxychloroquine in Patients with Covid-19 Pneumonia Who Require Oxygen: Observational Comparative

Study Using Routine Care Data.” *BMJ* 369 (maio): m1844.
<https://doi.org/10.1136/bmj.m1844>.

Mao, Ling, Huijuan Jin, Mengdie Wang, Yu Hu, Shengcai Chen, Quanwei He, Jiang Chang, et al. 2020. “Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China”. *JAMA Neurol*, abril.
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.

Matthay, Michael A., J. Matthew Aldrich, e Jeffrey E. Gotts. 2020. “Treatment for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome from COVID-19”. *The Lancet Respiratory Medicine* 0 (0). [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30127-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30127-2).

NIID. 2020. “Field Briefing: Diamond Princess COVID-19 Cases, 20 Feb Update”.
<https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/9417-covid-dp-fe-02.html>.

Rana, Divya RSJB, e Santosh Dulal. 2020. “Therapeutic Application of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Clinical Trials for COVID-19: A Systematic Review”. medRxiv, janeiro, 2020.03.22.20040964. <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040964>.

Recalcati, S. 2020. “Cutaneous Manifestations in COVID-19: A First Perspective”. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, março. <https://doi.org/10.1111/jdv.16387>.

Reinhard, Antoine, Christos Ikonomidis, Martin Broome, e Francois Gorostidi. 2020. “[Anosmia and COVID-19].” *Rev Med Suisse* 16 (N degrees 691-2): 849-51.

Shen, Chenguang, Zhaoqin Wang, Fang Zhao, Yang Yang, Jinxiu Li, Jing Yuan, Fuxiang Wang, et al. 2020. “Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma”. *JAMA*, março. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>.

Sheridan, Cormac. 2020. “Fast, Portable Tests Come Online to Curb Coronavirus Pandemic”. *Nature Biotechnology*, março. <https://doi.org/10.1038/d41587-020-00010-2>.

Tang, Ning, Huan Bai, Xing Chen, Jiale Gong, Dengju Li, e Ziyong Sun. 2020. “Anticoagulant Treatment Is Associated with Decreased Mortality in Severe Coronavirus Disease 2019 Patients with Coagulopathy”. *J Thromb Haemost* 18 (5): 1094-9. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.

“Testes diagnósticos da COVID-19 - bases das indicações e seus usos”. 2020. Rede CoVida.

Tong, Jane Y., Amanda Wong, Daniel Zhu, Judd H. Fastenberg, e Tristan Tham. 2020. “The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis”. *Otolaryngol Head Neck Surg*, maio, 194599820926473. <https://doi.org/10.1177/0194599820926473>.

Toniati, Paola, Simone Piva, Marco Cattalini, Emirena Garrafa, Francesca Regola, Francesco Castelli, Franco Franceschini, Emanuele Focà, Laura Andreoli, e Nicola

Latronico. 2020. “Tocilizumab for the Treatment of Severe COVID-19 Pneumonia with Hyperinflammatory Syndrome and Acute Respiratory Failure: A Single Center Study of 100 Patients in Brescia, Italy”. *Autoimmunity Reviews*, maio, 102568. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102568>.

Vaira, Luigi Angelo, Giovanni Salzano, Alessandro Giuseppe Fois, Pasquale Piombino, e Giacomo De Riu. 2020. “Potential Pathogenesis of Ageusia and Anosmia in COVID-19 Patients”. *International Forum of Allergy & Rhinology* n/a (n/a). <https://doi.org/10.1002/alr.22593>.

WHO. 2014. “Use of Convalescent Whole Blood or Plasma Collected from Patients Recovered from Ebola Virus Disease for Transfusion, as an Empirical Treatment during Outbreaks”.

———. 2020. “Coronavirus Disease (COVID-19) Technical Guidance: Patient Management”. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/patient-management>.

WHO, e R & D Blueprint. 2020. “Novel Coronavirus: Outline of Designs for Experimental Therapeutics”.

Winichakoon, Poramed, Romanee Chaiwarith, Chalerm Liwsrisakun, Parichat Salee, Aree Goonna, Atikun Limsukon, e Quanhathai Kaewpoowat. 2020. “Negative Nasopharyngeal and Oropharyngeal Swab Does Not Rule Out COVID-19”. *J. Clin. Microbiol.*, fevereiro. <https://doi.org/10.1128/JCM.00297-20>.

Wu, Chaomin, Xiaoyan Chen, Yanping Cai, Xing Zhou, Sha Xu, Hanping Huang, Li Zhang, Xia Zhou, Chunling Du, e Yuye Zhang. 2020. “Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China”. *JAMA Internal Medicine*.

Wu, Zunyou, e Jennifer M. McGoogan. 2020. “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*, fevereiro. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.

Xu, Xiaoling, Mingfeng Han, Tiantian Li, Wei Sun, Dongsheng Wang, Binqing Fu, Yonggang Zhou, et al. 2020. “Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab”. *Proc Natl Acad Sci USA* 117 (20): 10970-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>.

Yan, Yongli, Yan Yang, Fen Wang, Huihui Ren, Shujun Zhang, Xiaoli Shi, Xuefeng Yu, e Kun Dong. 2020. “Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Severe Covid-19 with Diabetes”. *BMJ Open Diab Res Care* 8 (1): e001343. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001343>.

Ye, Mingxiang, Dian Fu, Yi Ren, Faxiang Wang, Dong Wang, Fang Zhang, Xinyi Xia, e Tangfeng Lv. 2020. “Treatment with Convalescent Plasma for COVID-19 Patients in Wuhan, China”. J Med Virol, abril. <https://doi.org/10.1002/jmv.25882>.

Zhang, Chi, Zhao Wu, Jia-Wen Li, Hong Zhao, e Gui-Qiang Wang. 2020. “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, março, 105954. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105954>.

Zhou, Fei, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, Yeming Wang, Bin Song, e Xiaoying Gu. 2020. “Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study”. The Lancet.