Journal of INFECTION CONTROL

ISSN 2316-5324 | Ano IX . Volume 9 . Número 2 . Abr/Jun . 2020

FILIADO: ABIH Associação Brasileira dos Profissionais em Controle de Infecções e Epidemiologia Hospitalar
ibict Instituto Brasileiro de Informação em Ciência e Tecnologia
ABEC Brasil

Official Journal of the Brazilian Association of Infection Control and Hospital Epidemiology Professionals

ISSN 2316-5324 . Ano IX . Volume 9 . Número 2 . Abril / Junho . 2020

Executive Editor

Marcelo Carneiro, RS, Brazil
Adriana Cristina de Oliveira, MG, Brazil
Andreza Francisco Martins, RS, Brazil

National Editorial Board

Adão Machado, RS, Brazil
Alberto Chebabo, RJ, Brazil
Alessandro C. Pasqualotto, RS, Brazil
Alexandre P. Zavascki, RS, Brazil
Alexandre Marra, SP, Brazil
Anaclara Ferreira Veiga Tipple, GO, Brazil
Ariany Gonçalves, DF, Brazil
Claudia Maria Dantas Maio Carrilho, PR, Brazil
Claudia Vallone Silva, SP, Brazil
Clovis Arns da Cunha, PR, Brazil
Elisângela Fernandes da Silva, RN, Brazil
Flávia Julyana Pina Trench, PR, Brazil
Guilherme Augusto Armond, MG, Brazil
Icaro Bosczowski, SP, Brazil
Isabela Pereira Rodrigues, DF, Brazil
Iza Maria Fraga Lobo, SE, Brazil
José David Urbaez Brito, DF, Brazil
Julival Ribeiro, DF, Brazil
Kátia Gonçalves Costa, RJ, Brazil
Kazuko Uchikawa Graziano, SP, Brazil
Lessandra Michelin, RS, Brazil
Loriane Rita Konkewicz, RS, Brazil
Luci Corrêa, SP, Brazil
Luis Fernando Waib, SP, Brazil
Luciana Maria de Medeiros Pacheco, AL, Brazil
Maria Clara Padoveze, SP, Brazil
Maria Helena Marques Fonseca De Britto, RN, Brazil
Maria Tereza Freitas Tenório, AL, Brazil
Marília Dalva Turch, GO, Brazil
Marise Reis de Freitas, RN, Brazil
Nádia Mora Kuplich, RS, Brazil
Nirley Marques Borges, SE, Brazil
Patrícia de Cássia Bezerra Fonseca, RN, Brazil
Rodrigo Santos, RS, Brazil
Rosângela Maria Morais da Costa, RN, Brazil
Thaís Guimaraes, SP, Brazil
Wanessa Trindade Clemente, MG, Brazil

International Editorial Board

Omar Vesga, Colombia
Pola Brenner, Chile
Suzanne Bradley, United States of America
Ximena Castañeda Luquerna, Chile

Associate Editors

Afonso Barth, RS, Brazil
Ana Cristina Gales, SP, Brazil
Anna Sara Shaffermann Levin, SP, Brazil
Eduardo Alexandrino Sérvolo de Medeiros, SP, Brazil
Rosana Richtmann, SP, Brazil

Graphic Design and Diagramming

Álvaro Ivan Heming, RS, Brazil
aih.alvaro@hotmail.com

The Journal of Infection Control (JIC) *the official journal of the Brazilian Association of Infection Control and Hospital Epidemiology Professionals, publishes studies dealing with all aspects of infection control and hospital epidemiology. The JIC publishes original, peer-reviewed articles, short communication, note and letter. Each three months, the distinguished Editorial Board monitors and selects only the best articles. Executive Editor: Marcelo Carneiro, MD, ID, MSc. Frequency: Published 4 times a year.*

O Jornal de Controle de Infecção (JIC) *é a publicação oficial da Associação Brasileira de Profissionais em Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar, publica estudos sobre todos os aspectos de controle de infecção e epidemiologia hospitalar. O JIC publica estudos originais, revisões, comunicações breves, notas e cartas. A cada três meses o corpo editorial, editores associados monitoram e selecionam somente os melhores artigos. Editor Executivo: Marcelo Carneiro, MD, ID, MSc. Frequência: Publicação 4 vezes ao ano.*

www.abih.net.br

CLIQUE AQUI E FAÇA O DOWNLOAD DAS OUTRAS EDIÇÕES DO JIC

Journal of
INFECTION CONTROL

ÍNDICE

EDITORIAL

Doença e controle espacial: questões sobre dispersão e isolamento em tempos de pandemia 04

Infectologistas: as "Cassandras" da pandemia 06

ARTIGO ORIGINAL

Cenários Atuais de Transmissão da COVID-19 em Belo Horizonte/MG e Itabuna/BA: análise das primeiras 4 semanas da pandemia 08

ARTIGO DE REVISÃO

Orientações sobre Diagnóstico, Tratamento e Isolamento de Pacientes com COVID-19 15

Reprocessamento de máscaras N95 ou equivalente: uma revisão narrativa 35

Atendimento clínico odontológico durante covid-19: medidas de redução do risco de infecções 43

Testes Sorológicos para COVID-19: Interpretação e Aplicações Práticas 47

Atualizações sobre Tratamento da COVID-19 59

CASOS CLÍNICOS

Infecção pelo SARS-CoV2 e apendicite concomitante – uma complicação pouco usual ou apenas uma combinação capciosa? 79

Hemorragia digestiva e covid-19: Relato de dois casos 82

COMUNICAÇÃO BREVE

Entenda sobre o coronavírus – epidemiologia e precauções 84

Transmissão de SARS-COV-2: orientações da Organização Mundial de Saúde 86

A Reforma Macabra da Previdência e a Pandemia por COVID 19: Uma homenagem a vida 87

CARTA AO EDITOR

A pandemia da COVID-19, o isolamento social e as revistas científicas 91

Ferramenta de triagem na redução do impacto da pandemia COVID-19 93

Comemorando o dia Mundial para Higiene das Mãos em tempos da pandemia do Covid-19 95

RELATO DE EXPERIENCIA

Vigilância intra-hospitalar no controle de transmissão da COVID-19 96

Official Journal of the Brazilian Association of Infection Control and Hospital Epidemiology

Journal of INFECTION CONTROL

ISSN 2316-5324 | Ano IX . Volume 9 . Número 2 . Abr/Jun . 2020

> ACESSE AQUI A REVISTA ONLINE

EDITORIAL

Doença e controle espacial: questões sobre dispersão e isolamento em tempos de pandemia

Disease and space control: issues about dispersion and isolation in pandemic times?

Enfermedad y control espacial: preguntas sobre dispersión y aislamiento en tiempos de pandemia

Camilo Darsie,[1] Douglas Luís Weber.[1]

[1]*Programa de Pós-graduação em Educação da Universidade de Santa Cruz do Sul (Unisc), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.*

Recebido em: *17/04/2020*
Aceito em: *19/04/2020*
Disponível online: *19/04/2020*

Autor correspondente:
Camilo Darsie
camilodarsie@unisc.br

Speculation about the coming pandemic, some form of an infectious disease most likely a respiratory illness that will reach epidemic proportions, has become part of the global vernacular […] because we dealing with infection diseases, whether in the form of virus, bacteria, or parasites, dealing with a biophysical phenomenon […] however the spread of infections disease could only occur if certain social practices, conditions, and circumstances were in place.

S. Harris Ali e Roger Keil, Networked Disease: Emerging Infections in the Global City - Prefácio, 2008.

WHO has been assessing this outbreak around the clock and we are deeply concerned both by the alarming levels of spread and severity, and by the alarming levels of inaction -@DrTedros #COVID19

We have therefore made the assessment that #COVID19 can be characterized as a pandemic -@DrTedros #coronavirus.

Organização Mundial da Saúde, Twitter, 11 de março de 2020.

Quando comparados, o argumento de S. Harris Ali e Roger Keil[1] e os comunicados da OMS destoam no que se refere ao modo de atingir seus leitores. Há diferenças relativas aos meios de divulgação, ao número e tipo de pessoas alcançadas e à linguagem utilizada, provavelmente em função dos 12 anos que os distanciam. Contudo, em ambos os casos, e apesar do tempo, o assunto é o mesmo: uma pandemia, provocada por uma doença respiratória, que precisa ser contida por meio da articulação entre conhecimentos biofísicos e aqueles referentes às práticas socioespaciais.

Desde dezembro de 2019, a COVID-19 tem convocado instituições internacionais, governos, profissionais e populações a aplicarem estratégias e a enfrentarem dificuldades que já eram previstas e discutidas, desde de 2003. Pela perspectiva da ciência, estamos diante de situações que passaram a ser planejadas e amadurecidas, especialmente, após os acontecimentos que envolveram a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), mas que pareciam muito distantes quando as observamos pelas

lentes do senso comum. Julgamentos à parte, vale lembrar que à época, diversos países enfrentaram uma doença surgida na Ásia, mas que, diferentemente daquilo que ocorria em anos anteriores, propagou-se rapidamente pelos territórios dos países europeus e norte-americanos causando mortes e impactando as economias destes países e de outros.

Foi nesta ocasião que as áreas da Saúde, da Geografia e demais campos que lidam com gestão do espaço passaram a investir maior atenção nas dinâmicas socioespaciais associadas ao controle de doenças infectocontagiosas. A SARS mostrou aos envolvidos que os deslocamentos contemporâneos aceleram ou retardam o crescimento dos números de casos de infecções e, ainda, conectam distintas localidades do globo, desde as mais pobres até as mais ricas. Este fato fortaleceu preocupações relativas ao controle espacial e às dinâmicas sociais, mobilizando, por exemplo, à época, a OMS para atualização do Regulamento Sanitário Internacional,[2] após 36 anos sem ser revisto.

É importante destacar que o desenvolvimento de tecnologias ligadas aos transportes e à necessidade de otimização do tempo deram origem à ideia de compressão do espaço quando relacionado ao período de atravessamento de determinadas extensões.[3] Os deslocamentos entre grandes ou pequenas distâncias se tornaram mais comuns, pois tanto valores quanto tempo de viagem, ficaram mais acessíveis. Tal situação provocou uma nova demanda analítica: novas doenças, geralmente associadas aos territórios e/ou regiões mais pobres, após serem inseridas na dinâmica de circulação global, podem se espalhar por áreas em que há maior concentração de pessoas e maior potencial econômico, justamente pela quantidade de visitantes que atraem.

Assim, a noção acerca do controle de doenças foi ajustada de modo a dar conta de dinâmicas sociais que aproximam diferentes localidades, diferentes riscos e diferentes demandas, em curtos períodos de tempo.[4] As ações de segurança, portanto, mesmo direcionadas, inicialmente, aos países considerados mais precários e/ou perigosos, passam a ser aplicadas, também, nas regiões com maior representação econômica, pois concentram grande número pessoas e produtos em deslocamento.[5]

Neste sentido, o espaço deve ser entendido como contínuo, interligado pelos constantes movimentos de pessoas, de produtos, de animais e de microrganismos. Os riscos que envolvem áreas específicas do espaço, incluindo a possibilidade de mutações virais, podem (e devem) ser considerados possíveis problemas globais. Assim, novas investidas passam a compor as estratégias de controle de doenças, considerando, entre outras questões, o que chamamos de escala individual.[6] Isto equivale a dizer que em relação ao controle de doenças infectocontagiosas, os comportamentos individuais impactam, significativamente, a segurança coletiva em escala global.

Dito isso, é preciso lembrar que, em tempos passados, os modelos de propagação de doenças configuravam, em períodos mais longos, manchas que aumentavam ou se deslocavam, gradativamente, em determinadas regiões, de forma linear ou contínua. Todavia, atualmente, esses modelos podem ser pensados por meio de diversos pontos, espalhados por diferentes países, que são capazes de multiplicar, quase que simultaneamente, os casos de infecção por novas doenças, até que sejam encontradas alternativas de imunização.[7-9]

Nessa direção, é preciso entender o espaço enquanto área de "dispersão",[6] caracterizada pela circulação de diferentes pessoas que compartilham riscos associados aos microrganismos que transportam. Tal situação nos permite entender que é pelo controle espacial, ou pelo isolamento social, que podemos abrandar a disseminação de doenças em relação ao tempo, especialmente enquanto não sejam oferecidas vacinas, medicamentos ou estrutura de atendimento em saúde que sejam eficazes.

No Brasil, certamente, tais dinâmicas ocorrem da mesma forma. Isso nos coloca no circuito das conexões globais, desde as grandes cidades até as pequenas comunidades, tornando-nos vulneráveis aos problemas ocasionados, por exemplo, pelo coronavírus. Enquanto os deslocamentos individuais forem intensos, mesmo aqueles do cotidiano, aumentam as chances de conexão entre pessoas, ruas, bairros, cidades, nações e potenciais riscos à saúde. Associado a isso, devemos levar em conta um histórico de erros e acertos relacionados à Saúde Pública, conforme ocorre, também, em outros países,[10,11] que evidencia a importância de estratégias eficazes de prevenção enquanto estudam-se possibilidades de imunização e capacidade de tratamento.

Tendo em vista o que foi exposto até aqui, reforça-se a importância do argumento lançado pelos autores utilizados na epigrafe. É necessário que os conhecimentos relativos à biofísica avancem em parceria com aqueles relativos às práticas sociais, especialmente no caso da COVID-19. Sabe-se que muitas questões acerca do funcionamento e dos impactos da doença ainda estão disponíveis para serem esmiuçadas e entendidas, porém, é urgente que medidas de segurança e conhecimentos sustentados pela ciência operem na direção de diminuir impactos negativos.

REFERÊNCIAS:

1. *Ali H, Keil R. Fleshy Traffic, Feverish borders: Blood, Birds and civet cats in cities. In: Ali H, Keil R. (editors). Networked Disease: Emerging infections in the global city. Oxford: Wiley-Blackwell, 2008.*
2. *WHO. World Health Organization. International Health Regulations. Genebra: WHO, 2005.*
3. *Harvey D. Condição Pós-Moderna. São Paulo: Loyola, 2001.*
4. *Weber D, Darsie C. Vidas clandestinas: espacialidades que educam/produzem sujeitos migrantes. In: Silveira E, Moretti C, Pereira M. (org.). Educação Clandestina. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2019.*
5. *Teo P, Yeoh B, Ong S. Surveillance in a globalizating city. In: Ali H, Keil R. (editors). Networked Disease: Emerging infections in the global city. Oxford: Wiley-Blackwell, 2008.*
6. *Darsie C. Educação, geografia e saúde: geobiopolíticas nos discursos da Organização Mundial da Saúde e a produção da mundialidade pelo controle e prevenção de doenças. Tese (Doutorado em Educação) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2014.*
7. *Braun B. Thinking the City through SARS: Bodies, Topologies, Politics. In: Ali H, Keil R. (editors). Networked Disease: Emerging infections in the global city. Oxford: Wiley-Blackwell, 2008*
8. *Sarasin P. Vapors, viroses, resistence. In: Ali H, Keil R. (editors). Networked Disease: Emerging infections in the global city. Oxford: Wiley-Blackwell, 2008.*
9. *Jackson P. Cholera and Crisis: State Health and Geographies of Future Epidemics. University of Toronto: Department of Geography, 2011.*
10. *Craddock S., Brown T. Handbook of Global Urban Health, Routledge, 2019*
11. *Jackson, P. and C. Henry. (2017) The Needs of the "Other" Global Health: The Case of Remote Area Medical in Global Health and Geographical Imaginaries, Clare Herrick (ed), Routledge, 2017.*

Official Journal of the Brazilian Association of Infection Control and Hospital Epidemiology

Journal of INFECTION CONTROL

ISSN 2316-5324 | Ano IX . Volume 9 . Número 2 . Abr/Jun . 2020

> ACESSE AQUI A REVISTA ONLINE

EDITORIAL

Infectologistas: as "Cassandras" da pandemia

Infectologists: the "Cassandras" of the pandemic

Infectólogos: las "Cassandras" de la pandemia

Flavia Julyana Pina Trench[1]

[1]*Professora Assistente do Curso de Medicina da UNILA (Universidade Federal da Integração Latino Americana), Foz do Iguaçu, PR, Brasil.*

Recebido em: *09/07/2020*
Aceito em: *09/07/2020*
Disponível online: *09/07/2020*

Autor correspondente:
Flavia Julyana Pina Trench
flavia.trench@gmail.com

Para quem não manja de mitologia grega, Cassandra era filha do rei Príamo com a rainha Hécuba e sacerdotisa no templo de Apolo, na cidade de Troia.

Por não ter aceito os ardentes e insistentes convites de Apolo para *tomar um chopp no fim de tarde*, ela foi tratada como são tratadas muitas mulheres vítimas de admiradores indesejáveis.

Apolo não foi fisicamente violento, mas foi perverso e cruel em seu castigo, dando a Cassandra o dom de profetizar, mas com uma ressalva: ninguém acreditaria nas profecias dela, exceto quando fosse tarde demais.

Desde o inicio da pandemia nós, infectologistas, temos sido as *Cassandras*. Nunca somos ouvidos e muitas vezes, somos tratados como insanos.

No período de dezembro e janeiro, quando a pandemia estava num horizonte distante e aqui reinava a maior epidemia de dengue da história, mesclada com surtos de sarampo e de febre amarela, ninguém ouviu. Só se falava de coronavírus, enquanto adoecíamos e morríamos dessas outras doenças. Lembrando que duas delas tem prevenção vacinal efetiva e disponível gratuitamente no SUS. Mas, na quela época, ninguém queria falar de outra coisa que não fosse o SARS-CoV2 .

Do final de janeiro e inicio de fevereiro, quando avisamos que deveríamos vigiar rigorosamente as fronteiras e fazer busca ativa e isolamento de sintomáticos e comunicantes provenientes de viagens do exterior acharam que era exagero.

Chegou março e, assustados com a evolução da doença no hemisfério norte, o brutal número de casos, mortes e a desestruturação do sistema de saúde, ninguém ouviu quando dissemos que era cedo para *lockdown*, uma medida extrema e final, já que ninguém aguenta mais que 30 dias de isolamento sem degringolar psicologicamente e economicamente.

Além disso, naquela época, havia o risco de empurrar a curva para dentro do inverno, quando teríamos que lidar com o coronavírus aliado aos demais vírus e a outros patógenos respiratórios que circulam nessa época.

Daí em final de abril, cansada de ficar em casa, a população não escutou quando falamos que a reabertura tinha que ser gradual e muito estruturada para não ocorrer um aumento abrupto dos casos e um colapso do sistema de saúde.

Essas foram só algumas das várias vezes nas quais os infectologistas não foram ouvidos durante essa pandemia.

Infelizmente, onde alguns vendem estratégias mágicas e tratamentos milagrosos, nós, infectologistas, só podemos dizer o seguinte:

- não existe tratamento preventivo;
- não existe tratamento específico;
- não teremos vacina tão cedo;
- as únicas medidas que podem dar algum impacto positivo são: uso de máscaras, higienização das mãos, distanciamento social, busca ativa de sintomáticos e comunicantes e o isolamento de todos;
- testagem em massa dos sintomáticos;
- estratégias de epidemiologia para acompanhar espalhamento viral;
- telemedicina e teleorientação, e
- ampliar ao máximo o número de leitos de terapia intensiva.

Assim como *Cassandra*, nós não fomos e não seremos escutados, pois poucos são os ouvidos que aceitam verdades incômodas.

Não seremos ouvidos, não seremos chamados a opinar,

debater ou participar em ações de enfrentamento à pandemia na maior parte das cidades, embora sejamos os profissionais que trabalham com doenças infecciosas todo o santo dia, faça chuva ou sol. Afinal, lidar com infecções virais é o nosso ganha pão.

Também não serão chamados pneumologistas ou intensivistas, outras *Cassandras* com notícias reais.

Nossa fala é dura, objetiva, realista e pede a cada um, enormes e constantes sacrifícios neste percurso obscuro, longo e incerto. Somos arautos das verdades incômodas. Onde os ignorantes tem certezas, nós temos dúvidas, hipóteses e possibilidades.

Nossas esperanças não são eufóricas, nem ufanistas. São pequenas e restritivas, mas bem embasadas. Não nos escutarão, sabemos. Nós cometemos o pecado de não atender ao desejo alheio, assim como *Cassandra*!

Talvez finalmente um dia nos escutem… quando for tarde demais!

Talvez, depois….

Para o momento resta a mim e aos meus pares infectologistas desenvolver qualidades das quais, eu pelo menos, muito careço: humildade, paciência e resignação.

Official Journal of the Brazilian Association of Infection Control and Hospital Epidemiology

Journal of INFECTION CONTROL

ISSN 2316-5324 | Ano IX . Volume 9 . Número 2 . Abr/Jun . 2020

> ACESSE AQUI A REVISTA ONLINE

ARTIGO ORIGINAL

Cenários Atuais de Transmissão da COVID-19 em Belo Horizonte/MG e Itabuna/BA: análise das primeiras 4 semanas da pandemia

Current Scenarios of Transmission of COVID-19 in Belo Horizonte/MG and Itabuna/BA: analysis of the first 4 weeks of the pandemic

Escenarios de transmisión actuales de COVID-19 en Belo Horizonte / MG e Itabuna / BA: análisis de las primeras 4 semanas de la pandemia

Bráulio Couto,[1] André Luiz Alvim,[2] Joaquim da Cunha Junior,[3] Carlos Starling.[4]

[1] *Universidade de Belo Horizonte - UniBH, Belo Horizonte, MG, Brasil. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5314-5161*

[2] *Centro Universitário UNA, Contagem, MG, Brasil. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6119-6762*

[3] *Faculdade Santo Agostinho de Itabuna, BA, Brasil. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5083-9600*

[4] *Sociedade Mineira de Infectologia. Belo Horizonte, MG, Brasil. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0446-6962*

Recebido em: *05/05/2020*
Aceito em: *06/05/2020*
Disponível online: *06/05/2020*

Autor correspondente:
Bráulio Couto
coutobraulio@hotmail.com

RESUMO

Objetivo: Avaliar o cenário da pandemia de COVID-19 nas cidades de Belo Horizonte/MG e Itabuna/BA. **Métodos:** Trata-se de um estudo de modelagem de dados que utilizou a dinâmica de doenças infecciosas, dividindo a população em quatro compartimentos (Susceptível, Exposto, Infectado e Recuperado). Para a COVID-19, alguns parâmetros foram obtidos de experiências internacionais. Valores de R0 (número básico de reprodução) e T_infectious (período médio de infectividade) foram calculados por otimização: dados observados numa região são usados para a minimização do erro quadrático do modelo SEIR. **Resultados:** As validações foram feitas com dados da Itália, Suíça, França, Espanha, Alemanha e Coreia do Sul. Para Itabuna/BA, o modelo SEIR de duas fases tem os parâmetros: R0-I=1,2; T_infectious-I=2,0 dias; R0-II=2,0; T_infectious-II=2,0 dias. Para BH: R0-I=13,4; T_infectious-I=12,7 dias; R0-II=0,7; T_infectious-II=6,7 dias. Em Itabuna, estão esperados 54 casos com 45 dias após o início da pandemia e mais de 400 casos após 60 dias. Já em BH, estão previstos poucos casos a partir do 45º e 60º da pandemia. **Conclusão:** Os dados sugerem fortemente que as intervenções não farmacológicas implantadas em Belo Horizonte estão funcionando, a disseminação está, até o momento, sob controle. Quanto a Itabuna, os dados mostram um descontrole da pandemia.

Palavras-chave: *Modelo SEIR, COVID-19, Otimização irrestrita, SOLVER.*

ABSTRACT

Objective: To evaluate the pandemic scenario of COVID-19 in the cities of Belo Horizonte/MG and Itabuna/BA. **Methods:** This is a data modeling study that used the dynamics of infectious diseases, dividing the population into four compartments (Susceptible, Exposed, Infected and Recovered). For COVID-19, some parameters were obtained from international experiences. Values of R0 (basic number of reproduction) and T_infectious (average infectivity period) were calculated by optimization: data observed in a region are used to minimize the squared error of the SEIR model. **Results:** The validations were made with data from Italy, Switzerland, France, Spain, Germany and South Korea. For Itabuna/BA, the two-phase SEIR model has the parameters: R0-I = 1.2; T_infectious-I =

2.0 days; R0-II = 2.0; T_infectious-II = 2.0 days. For BH: R0-I = 13.4; T_infectious-I = 12.7 days; R0-II = 0.7; T_infectious-II = 6.7 days. In Itabuna, 54 cases are expected 45 days after the start of the pandemic and more than 400 cases after 60 days. In BH, few cases are expected from the 45th and 60th of the pandemic. **Conclusion:** The data strongly suggest that the non--pharmacological interventions implemented in Belo Horizonte are working, the dissemination is, so far, under control. As for Itabuna, the data show a lack of control of the pandemic.

Key words: *SEIR Model, COVID-19, Global Optimization, SOLVER.*

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el escenario pandémico de COVID-19 en las ciudades de Belo Horizonte / MG e Itabuna / BA. **Métodos:** Este es un estudio de modelado de datos que utilizó la dinámica de enfermedades infecciosas, dividiendo a la población en cuatro compartimentos (Susceptible, Expuesto, Infectado y Recuperado). Para COVID-19, se obtuvieron algunos parámetros de experiencias internacionales. Los valores de R0 (número básico de reproducción) y T_infeccioso (período de infectividad promedio) se calcularon mediante optimización: los datos observados en una región se utilizan para minimizar el error al cuadrado del modelo SEIR. **Resultados**: Las validaciones se realizaron con datos de Italia, Suiza, Francia, España, Alemania y Corea del Sur. Para Itabuna/BA, el modelo SEIR de dos fases tiene los parámetros: R0-I = 1.2; T_infeccioso-I = 2.0 días; R0-II = 2.0; T_infeccioso-II = 2.0 días. Para BH: R0-I = 13.4; T_infeccioso-I = 12.7 días; R0-II = 0,7; T_infeccioso-II = 6,7 días. En Itabuna, se esperan 54 casos 45 días después del inicio de la pandemia y más de 400 casos después de 60 días. En BH, se esperan pocos casos entre los días 45 y 60 de la pandemia. **Conclusión:** Los datos sugieren fuertemente que las intervenciones no farmacológicas implementadas en Belo Horizonte están funcionando, la difusión está, hasta ahora, bajo control. En cuanto a Itabuna, los datos muestran una falta de control de la pandemia.

Palabras clave: *Modelo SEIR, COVID-19, Optimización sin restricciones, SOLVER.*

INTRODUÇÃO

O novo Coronavírus (COVID-19), que começou como um surto na China em dezembro de 2019, se espalhou rapidamente por todo o mundo. Belo Horizonte (ou, simplesmente, BH), em Minas Gerais, e Itabuna, na Bahia, tiveram os primeiros casos na mesma época, respectivamente nos dias 16 e 19 de março. Atualmente, não existe vacina para prevenir a infecção pela COVID-19 e a única maneira de prevenir a infecção é evitar ser exposto a esse vírus. Em suma, a questão chave é controlar a taxa de contato entre indivíduos, especificamente, entre pacientes infectados e outros indivíduos. Intervenções não farmacológicas são usadas neste processo, para prevenção da transmissão e infecção desse patógeno incluem isolamento em casa, quarentena voluntária em casa, distanciamento social de toda a população, principalmente de idosos, e fechamento temporário de escolas, universidades e locais de trabalho.[1]

Modelos matemáticos podem ser um dos elementos fundamentais para entender a dinâmica da disseminação da doença infecciosa como a COVID-19. Com o uso de um modelo matemático bem ajustado, é possível extrapolar as informações atuais sobre uma epidemia e prever o futuro, além de ajudar no planejamento de intervenções. Com esses modelos, podemos simular diferentes estratégias de controle e mitigação antes de aplicá-las em uma população. A modelagem de doenças infecciosas pode ser feita por modelos matemáticos compartimentados, como SIR (suscetível-infectado-recuperado), SEIR (suscetível-exposto-infectado-recuperado), SIS (susceptível-infectado-recuperado), SIS (suscetível-infeccioso), MSIR (imunidade materna-infectados recuperados).[2] O modelo SEIR já foi usado durante a onda inicial da pandemia de influenza H1N1 de 2009.[3]

O presente trabalho utiliza um modelo epidemiológico compartimentado suscetível-exposto-infectado-recuperado ou modelo SEIR para avaliar o cenário da pandemia de COVID-19 nas cidades de Belo Horizonte e Itabuna.[3] O objetivo é fazer um diagnóstico da epidemia em cada cidade, buscando respostas para as seguintes perguntas: a) considerando as primeiras 4 semanas da ocorrência de casos, a situação em cada cidade é de controle ou descontrole da epidemia? b) com base no diagnóstico da situação atual, qual é o número esperado de novos casos de COVID-19 em cada cidade após 45 e 60 dias do início da epidemia?

METODOLOGIA

Para descrever a dinâmica das doenças infecciosas, no modelo SEIR a população é dividida em quatro compartimentos: Susceptível, Exposto, Infectado e Recuperado. A princípio, todos os indivíduos são suscetíveis, ou seja, vulneráveis se expostos a pessoas infectadas com a COVID-19.

O grupo "infectado" representa as pessoas infectadas. Se a infecção tiver um período de incubação importante, então durante esse período latente o indivíduo estará no compartimento "exposto". Grupo recuperado são pessoas que obtêm imunidade e não são suscetíveis à mesma doença. Assim, o modelo SEIR explica a dinâmica do COVID-19: a população, composta inteiramente de indivíduos suscetíveis, é exposta a um único indivíduo infectado. De acordo com a taxa de transmissão COVID-19 (isto é, a taxa efetiva de contato), uma pessoa suscetível (S) se torna um indivíduo latente ou exposto (E). Após o período de incubação do COVID-19, indivíduos latentes se tornam infectados (I), que podem ser recuperados (R) em um período específico de tempo por uma taxa de recuperação (pessoas mortas são incluídas no grupo recuperado). À medida que a taxa de transmissão e a taxa de recuperação aumentam, o tempo para a epidemia seguir seu curso é abreviado.[3] O modelo SEIR (Figura 1) é definido por um sistema de 4 equações diferenciais ordinárias, descritas no algoritmo COVID (Quadro I).

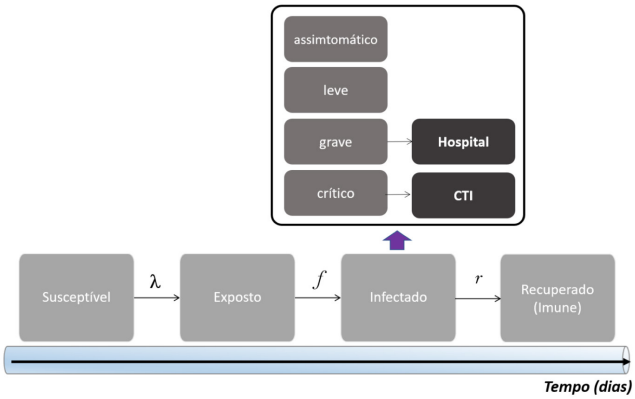


Figura 1. Modelo SEIR para COVID-19.

No modelo SEIR (Figura 1), a taxa de transmissibilidade por unidade de tempo (f) pode ser estimada considerando o tempo médio do período de incubação:

$$f = \frac{1}{D}$$

Onde : f = taxa de infectividade.
D = tempo médio de incubação (dias).

A força de infecção em cada unidade de tempo (λ_t) pode ser calculada com base na taxa per capta em que dois indivíduos entram em contato eficaz entre os tempos t e t +1. No contato eficaz há grande probabilidade do paciente infectado e o susceptível propiciarem a transmissão do agente infeccioso. É o contato entre a fonte, representado pelo paciente já infectado, e o suscetível, o indivíduo apto a hospedar o vírus, durante determinado período para que ocorra a transmissão:

$$f = \frac{1}{D}$$

Onde : λ_t = força de infecção no tempo t.
β = taxa per capta em que 2 indivíduos entram em contato eficaz entre os tempos t e t+1.

Já a taxa per capta em que 2 indivíduos entram em contato eficaz (β) pode ser estimada por:

$$ecr = \frac{R0}{T_infectious} \qquad \beta = \frac{ecr}{N}$$

Onde : β = taxa per capta em que 2 indivíduos estão em contato eficaz nos tempos t e t+1.
N = total de susceptíveis.
ecr = número de contatos efetivos de cada pessoa no tempo t.
R0 = número básico de reprodução.
T_infectious = Período médio de transmissibilidade, em dias.

Para a modelagem matemática da disseminação do COVID-19, cinco parâmetros do modelo SEIR foram obtidos por experiências internacionais: período de incubação = 3,7 em, proporção de casos críticos = 0,05, a taxa geral de letalidade = 0,023 e a proporção assintomática de COVID-19 = 0,18.[4-6] Esses valores podem ser modificados para uma região específica, mas a etapa crítica na previsão da COVID-19 pelo modelo são os valores de R0 (número básico de reprodução) e T_infectious (período infeccioso, em dias). Para resolver essa dificuldade, R0 e T_infectious foram calculados por otimização matemática restrita. Um Solver do Microsoft® Excel ou NEOS Server, por exemplo (https://neos-server.org/neos/), pode ser usado para encontrar o valor mínimo de uma função Z, que representa a soma dos quadrados dos resíduos ou erros entre os novos casos de COVID-19 observados em um dia e os novos casos de COVID-19 previstos pelo modelo SEIR. Dados observados em um país ou numa região são usados para a minimização do erro na estimativa do modelo SEIR (*susceptible-exposed-infected-recovered*) em relação aos dados de novos casos observados dia-a-dia:

$$Minimizar\ Z = \sum_{i=1}^{D} (I_i - \hat{I}_i)^2$$

Sujeito às seguintes restrições:

$$0{,}5 \leq R0 \leq 20$$
$$1 \leq T_infectious \leq 14$$

Onde : D = total de dias com dados observados de COVID-19 em uma cidade, estado ou país.
I_i = número de novos casos de COVID-19 observados em uma cidade, estado ou país durante o dia i.
$\hat{I}_i$ = número de novos casos COVID-19 previstos pelo modelo no dia i.
T_infectious = Tempo médio de duração do período de transmissibilidade (dias).

O processo de minimização da função objetivo Z, equação (1) pode ser feito considerando que a epidemia possui uma, duas ou três fases. Neste caso, o período total de dias (D) com dados observados de COVID-19 é dividido em uma, duas ou três etapas, com cada etapa podendo apresentar diferentes valores de R0 e T_infectious, compatíveis com cada cenário e gerados no processo global de minimização dos erros de modelagem dia-a-dia.

Quadro 1. Algoritmo com o modelo SEIR para COVID-19.

```
Algorithm COVID
    Read N {population's size}
    Read = R0 {the basic reproduction number for COVID-19}
    Read T_infectious {the infectious period, in days}
    T_incubacao = 3.7 {COVID-19 the incubation period, in days}
    p_CTI = 0.05 {spectrum of disease: proportion of critical COVID-19 cases}
    letalidade = 0.023 {the overall case-fatality rate}
    p_assintomaticos = 0.18 {asymptomatic proportion of COVID-19}
    ecr = R0/T_infectious {effective contact rate}
    Beta = ecr/N {transmission rate}
    f = 1/T_incubacao {the rate at which individuals move from the latent class to the infected class}
    recupera = 1/T_infectious {the recovery rate: the inverse of the infectious period}
    t = 0 {first day = "zero day"}
    t_Max = 180 {last day of simulation: 180 days after the first COVID-19 case}
    Susceptivel[t] = (N - COVID) {susceptible individuals}
    Preinfec[t] = 0 {exposed or latent patients}
    COVID[t] = 1 {infected patients or COVID-19 cases}
    Imunes[t] = 0 {recovered or immune patients}
    CTI[t] = 0 {critical cases}
    Obitos[t] = 0 {case-fatality}
    Repeat
        t = t + 1
        Susceptivel[t] = Susceptivel[t-1] - Beta*COVID[t-1]*Susceptivel[t-1]
        Preinfec[t] = Preinfec[t-1] + Beta*COVID[t-1]*Susceptivel[t-1]-f*Preinfec[t-1]
        COVID[t] = COVID[t-1] + f*Preinfec[t-1] - recupera*COVID[t-1]
        Imunes[t] = Imuntes[t-1] + recupera*COVID[t-1]
        CTI[t] = p_CTI*COVID[t]
        Obitos[t] = letalidade*Imunes[t]*p_assintomaticos
        Write t, Susceptivel[t],Preinfec[t],COVID[t],Imunes[t],CTI[t],OBitos[t]
        If (t = t_Max)
            Then STOP
        End If
    End Repeat
End Algorithm
```

Obs.: Os parâmetros "constantes" do algoritmo COVID-19 baseiam-se em dados do surto na cidade chinesa de Wuhan.[4]

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para validação do modelo SEIR (Figura 1 e Quadro I), dados reais de seis países foram utilizados no processo de otimização que minimizou o erro do modelo em relação a cada dada dia-a-dia de cada país. Os valores "ótimos" para o "Tempo médio de duração do período de transmissibilidade" e R0 estão na tabela 1. A figura 2 mostra comparações dia-a-dia de casos observados versus casos estimados, considerando modelos de uma única fase. O padrão de transmissibilidade varia de forma importante de um país para outro. Além disto, no caso da Coréia do Sul, que controlou a epidemia após o 40º dia do seu início, o modelo com uma fase falha na previsão de novos casos exatamente após o momento em que acurva sofre deflexão. Este primeiro modelo, que gerou os ajustes de dados da figura 2, considera somente um R0 para todo o período da epidemia.

Refazendo a modelagem com duas ou três fases da epidemia, com diferentes R0 e tempo de transmissão (T_infectious), a otimização identifica o ponto de ruptura, em dias, para cada fase. Nos casos em que não há controle da epidemia, não haverá muita diferença nos dois R0. Já no cenário de controle, o novo R0 será muito menor. Para a Coreia do Sul (Figura 3), a primeira fase tem duração de 39 dias, com R0 = 5,6 e tempo médio de duração do período de transmissibilidade de 5,2 dias. Para a segunda fase, o modelo de otimização encontrou R0 = 0,1 e tempo de transmissibilidade de 4,9 dias. Agora há uma boa adequação entre a curva de predição versus casos reais dia-a-dia, mesmo no cenário de controle da epidemia.

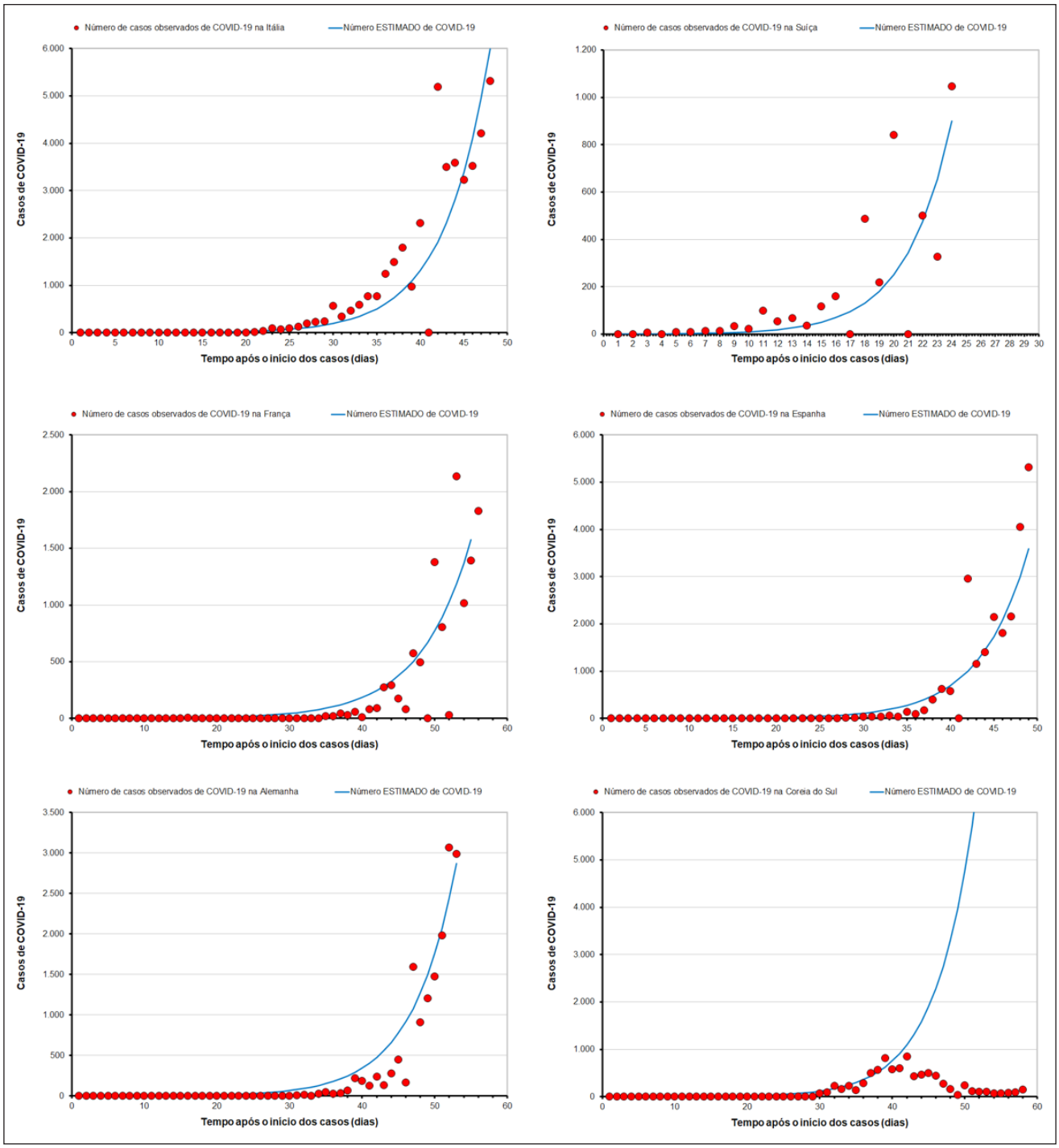


Figura 2. Comparação entre dados observados na Itália, Suíça, França, Espanha, Alemanha e Coreia do Sul versus dados estimados pelo modelo, considerando parâmetros da tabela 1.

Tabela 1. Parâmetros ótimos do modelo SEIR com uma única fase: análise em diferentes países.

País	População estimada	Tempo médio de duração do período de transmissibilidade (dias)	R0
Itália	60.015.055	5,6	5,0
Suíça	8.768.201	8,0	9,7
França	65.783.343	8,0	3,5
Espanha	45.693.438	6,5	4,0
Alemanha	81.465.112	8,0	4,0
Coréia do Sul	51.465.854	7,8	4,5

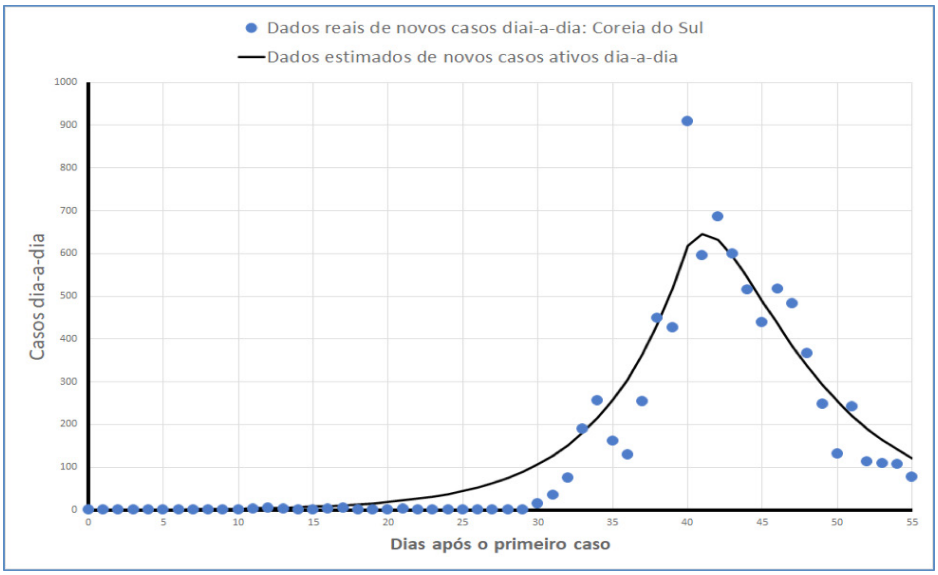


Figura 3. Dados observados na Coréia do Sul versus estimativas com modelo em três fases.

A figura 4 resumo a taxa de incidência de COVID-19 por 100.000 habitantes em Belo Horizonte (MG) e em Itabuna, BA. Enquanto BH apresenta taxas estáveis e em ligeira redução, Itabuna, que estava com taxas semelhantes ou menores que BH, apresentou elevação na incidência ao final do período de análise. Ao se ajustar um modelo SEIR de duas fases a cada cidade (Figura 5), o cenário em Itabuna mostra um descontrole da epidemia, enquanto em Belo Horizonte, no momento atual e após quase 30 dias desde os primeiros casos, mostra um controle da disseminação de COVID-19.

A tabela 2 traz um resumo comparativo dos parâmetros da epidemia em Belo Horizonte e em Itabuna. Se o cenário de controle se mantiver em BH, teremos poucos casos em 45 e 60 dias. Já em Itabuna, caso não haja uma intervenção, serão mais de 400 novos casos em um único dia a partir do segundo mês da epidemia na cidade.

A última imagem na figura 5 exibe a evolução do R0 instantâneo, estimado dia-a-dia com base nos casos confirmados e observados no dia anterior. Claramente, o R0 está em franca redução, mostrando o efeito da oficialização de medidas não-farmacêuticas na cidade de Belo Horizonte – MG.

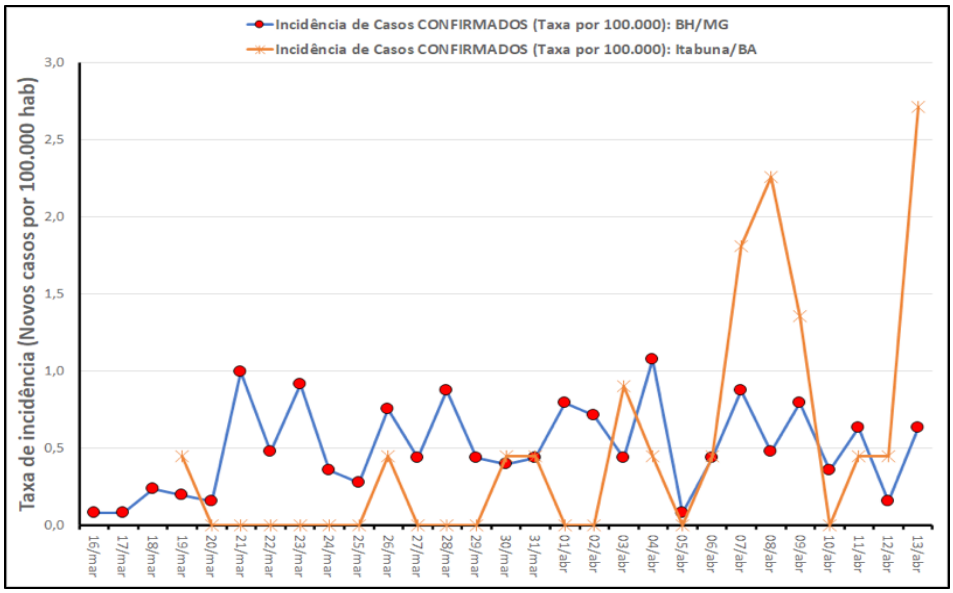


Figura 3. Taxa de incidência de COVID-19 por 100.000 habitantes (casos CONFIRMADOS dia-a-dia) em Belo Horizonte/MG e em Itabuna/BA (Mar-Abr/2020): enquanto BH está com taxas estáveis e em redução, Itabuna apresentou "picos" nas taxas nos últimos dias avaliados.

Fonte: Informe Epidemiológico Coronavírus, CIEVS, SES/MG; Secretaria Municipal de Saúde, Prefeitura Municipal de Itabuna.

Tabela 2. Parâmetros da epidemia: cenários atuais de transmissão do COVID-19 em Belo Horizonte/MG e em Itabuna/BA (Mar-Abr/2020).

Parâmetro da epidemia	Itabuna/BA	BH/MG
População:	221.046	2.512.070
Data do primeiro caso	19/mar	16/mar
Total de dias desde os primeiros casos:	26	29
Total de casos confirmados:	28	367
Duração da primeira fase da epidemia (dias) FASE I =	10	10
R0 (Fase I - Primeira fase da epidemia) =	1,2	13,4
Período médio de transmissibilidade em dias (Fase I) =	2,0	12,7
R0 (Fase II - Segunda fase da epidemia) =	2,0	0,7
Período médio de transmissibilidade em dias (Fase II) =	2,0	6,7
Total previsto de casos 45 dias após o início da epidemia =	54	7
Total previsto de casos 60 dias após o início da epidemia =	401	4

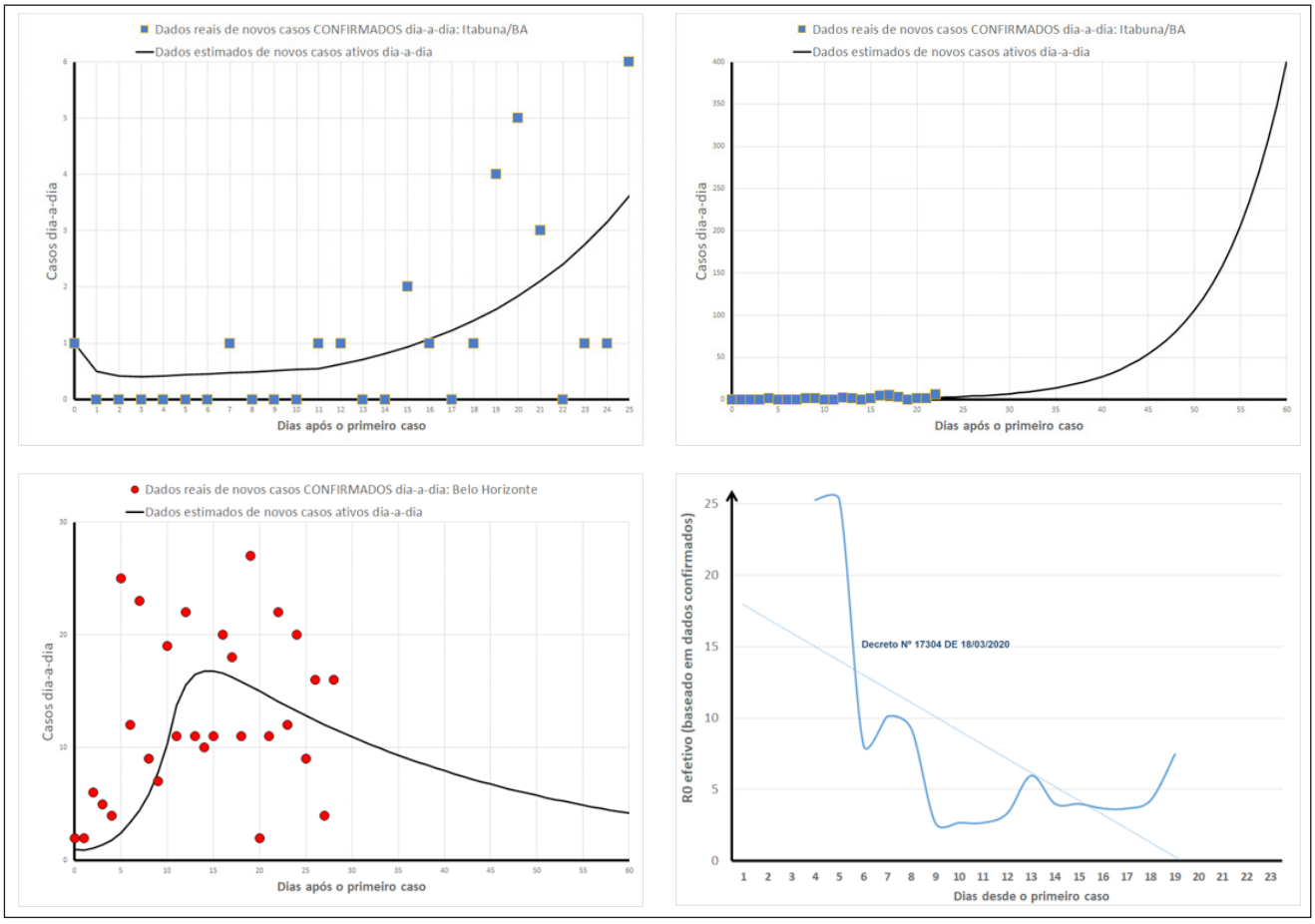


Figura 5. Casos novos CONFIRMADOS dia-a-dia em Itabuna/BA e em Belo Horizonte/MG (Mar-Abr/2020): comparação de número de casos observados versus casos estimados pelo modelo SEIR.

Obs.: O Decreto Nº 17304 suspendeu temporariamente o funcionamento de estabelecimentos comerciais em BH/MG.

O número de reprodução do COVID-19 (R0) foi estimado de acordo com os casos confirmados e registrados em BH e em Itabuna entre março e abril de 2020. O R0 obtido neste estudo foi maior do que o inicialmente esperado, no entanto, estimativas baseadas em verossimilhança e na análise numérica do modelo mostraram que o R0 pode ser tão alto quanto 6,5[7]. Esses valores mais altos são compatíveis com outros estudos como Liu, Gayle, Wilder-Smith e Rocklöv[8] que concluíram que o número reprodutivo de COVID-19 é maior em comparação ao Coronavírus SARS.

CONCLUSÕES

O estudo, baseado na modelagem e, portanto, sujeito a limitações, pode ser usado para prever casos de COVID-19 em uma região. Retomando as perguntas colocadas nos objetivos:

a) Considerando os primeiros 30 dias da ocorrência de casos, a situação em cada cidade é de controle ou descontrole da epidemia?

Os dados sugerem fortemente que as intervenções

não-farmacêuticas implantadas em Bel Horizonte estão funcionando, a epidemia está, até o momento, sob controle. Quanto a Itabuna, os dados mostram um descontrole da epidemia naquela cidade.

b) Com base no diagnóstico da situação atual, qual é o número esperado de novos casos de COVID-19 em cada cidade após 45 e 60 dias do início da epidemia?
Em Itabuna, caso não sejam implantadas novas medidas de controle e o cenário atual se mantenha, estão esperados 54 casos ativos com 45 dias após o início da epidemia, ou seja, no dia três de maio, e mais de 400 casos após 60 dias desde os primeiros casos, em 18 de maio.

Já em Belo Horizonte, caso a situação de controle se mantenha, estão previstos poucos casos a partir do 45º e 60º dia de início da epidemia (menos de 10 casos por dia). Entretanto, tal cenário poderá se modificar completamente, dependendo do processo de afrouxamento das medidas de isolamento. Faz-se necessário um estudo mais aprofundado para se ter regras seguras em relação ao processo de retirada gradual das medidas não-farmacêuticas. É fato que tal flexibilização ainda não está sendo feita, ao contrário, novo decreto da Prefeitura, que valerá a partir do dia 16 de abril, obrigará o uso de máscaras em toda a cidade.

REFERÊNCIAS

1. *Agrawal S, Goel AD, Gupta N. Emerging prophylaxis strategies against COVID-19. Monaldi Archives For Chest Disease 2020;90(1):169-72. doi: 10.4081/monaldi.2020.1289*
2. *Bailey NTJ. The mathematical theory of infectious diseases and its applications (2nd ed.). London: Griffin, 1975.*
3. *Ridenhour B, Kowalik JM, Shay DK. Unraveling R0: Considerations for Public Health Applications. American Journal Of Public Health 2014;104(2):e32-e41. doi: 10.2105/ajph.2013.301704*
4. *Wu Z, Mcgoogan J. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. Jama 2020;1-4. doi: 10.1001/jama.2020.2648*
5. *Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. Euro Surveill 2020;25(10):pii=2000180. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180*
6. *Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). Science 2020;1-8. doi: 10.1126/science.abb3221*
7. *Tang B, Wang X, Li QI, Bragazzi NL, Tang S, Xiao Y et al. Estimation of the Transmission Risk of the 2019-nCoV and Its Implication for Public Health Interventions. Journal Of Clinical Medicine 2020;9(2):462-75. doi: 10.3390/jcm9020462*
8. *Liu Y, Gayle A, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. Journal Of Travel Medicine 2020;27(2):1-4. doi: 10.1093/jtm/taaa021*

Official Journal of the Brazilian Association of Infection Control and Hospital Epidemiology

Journal of INFECTION CONTROL

ISSN 2316-5324 | Ano IX . Volume 9 . Número 2 . Abr/Jun . 2020

> ACESSE AQUI A REVISTA ONLINE

ARTIGO DE REVISÃO

Orientações sobre Diagnóstico, Tratamento e Isolamento de Pacientes com COVID-19

Guidelines on diagnosis, treatment and isolation of patients with COVID-19

Directrices sobre diagnóstico, tratamiento y aislamiento de pacientes con COVID-19

Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias,[1] Marcelo Carneiro,[1] Cláudia Fernanda de Lacerda Vidal,[1] Mirian de Freitas Dal Ben Corradi,[1] Denise Brandão,[1] Clóvis Arns da Cunha,[2] Alberto Chebabo,[2] Priscila Rosalba Domingos de Oliveira,[2] Lessandra Michelin,[2] Jaime Luis Lopes Rocha,[2] Luis Fernando Waib,[2] Cláudia Maio Carrilho,[2] Suzana Margareth Ajeje Lobo,[3] Mirella Cristine de Oliveira,[3] Rogean Rodrigues Nunes,[4] Luis Antonio dos Santos Diego,[4] Alair Sarmet Santos,[5] Valdair Muglia,[5] Arthur Soares de Souza Jr.,[5] Dante Escuissato,[5] César Araújo Neto,[5] José Miguel Chatkin,[6] Ricardo Martins,[6] Rosemeri Maurici,[6] Sílvia Figueiredo Costa,[7] Jairo Silva Alves,[8] Marcelo Mazza do Nascimento,[9] José A. Moura-Neto.[9]

[1]*Associação Brasileira dos Profissionais em Controle de Infecções e Epidemiologia Hospitalar (ABIH)*
[2] *Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI)*
[3] *Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB)*
[4] *Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA)*
[5] *Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR)*
[6] *Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT)*
[7] *Instituto de Medicina Tropical – IMT USP*
[8] *Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (SOBED)*
[9] *Sociedade Brasileira de Nefrologia*

Recebido em: *13/04/2020*
Aceito em: *13/04/2020*
Disponível online: *13/04/2020*

Autor correspondente:
Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias
carvalhohdias@gmail.com

Este documento foi desenvolvido com o objetivo de apresentar um compilado dos conhecimentos adquiridos até o momento, que possam orientar sobre a abordagem diagnóstica de COVID-19, bem como sobre isolamentos de pacientes e profissionais de saúde, além de comentar o que se tem de evidência sobre tratamento. Foi elaborado a partir da colaboração efetiva das sociedades científicas acima citadas.

RESUMO

Resumo executivo sobre o consenso entre os especialistas colaboradores deste documento:

- Para auxiliar tanto na suspeita diagnóstica de COVID-19, quanto no diagnóstico diferencial é necessário ter o conhecimento sobre etiologias virais de Pneumonias/SRAG (Síndrome Respiratória Aguda Grave), bem como de dados epidemiológicos. Se disponível, o ideal seria realizar para todo caso de SRAG o painel viral incluindo a pesquisa de SARS-CoV-2.
- É possível ter coinfecção SARS-CoV-2 com outros vírus respiratórios. É possível SRAG ser causada por outros vírus que não SARS-CoV-2.
- É consenso entre os especialistas participantes desta nota não utilizar a tomografia computadorizada de tórax exclusivamente para diagnóstico de COVID-19, nem usar

este exame como parâmetro para retirada do isolamento. É preciso contextualizar de forma adequada os achados tomográficos com o quadro clínico e exames moleculares e/ou sorológicos quando disponíveis.

- Para se definir um diagnóstico de COVID-19 é preciso estar pautado nas informações clínico-epidemiológicas + exames RT-PCR e/ou sorologia quando disponíveis e validadas + tomografia computadorizada, os quais precisam ser cuidadosamente ponderados a fim de se concluir o diagnóstico.
- A interpretação apropriada de testes diagnósticos necessita do conhecimento do início dos sintomas, bem como das condições pré-analíticas do teste, metodologia utilizada e momento da coleta em relação ao início dos sintomas.
- Se as condições pré-analíticas forem as ideais, bem como o momento de realização do teste, RT-PCR é considerado o método padrão ouro.
- O teste RT-PCR apresenta uma sensibilidade em torno de 63%, quando colhido em swab nasal/orofaringe. Portanto, RT-PCR negativo não afasta o diagnóstico de COVID-19. A critério clínico, considerar repeti-lo e/ou realizar teste sorológico, este a partir da 2ª semana de sintomas.
- Testes sorológicos podem auxiliar, porém tem maior sensibilidade após 7-9 dias de sintomas. Até o momento, não existem testes validados que possam ser utilizados com segurança. É mandatória a divulgação desta informação para a população geral que terá acesso ao teste.
- As medidas de precaução e isolamento para pacientes suspeitos ou confirmados internados devem permanecer até a alta. Se houver necessidade de liberação do isolamento antes da alta, pode-se usar a estratégia baseada em dois testes de RT-PCR negativos com intervalo de pelo menos 24 horas associados à resolução da febre e dos sintomas respiratórios. Na ausência de teste, pode ser utilizada a estratégia baseada na resolução da febre nas últimas 72 horas sem uso de antitérmico, além da melhora dos sintomas respiratórios considerando o período de isolamento respiratório de 14 dias após o início dos sintomas.
- Todo paciente com resfriado ou "síndrome gripal" deve permanecer por 14 dias em isolamento respiratório, uma vez que COVID-19 pode ser uma das hipóteses. Seus contactantes também devem permanecer por 14 dias em isolamento respiratório. Se outro vírus for diagnosticado laboratorialmente (exemplo positivo para influenza e negativo para COVID-19), deve-se orientar o isolamento respiratório de acordo com o vírus isolado.
- Em relação ao tratamento, até o momento, não há disponível um medicamento que tenha demonstrado eficácia e segurança no tratamento de pacientes com infecção por SARS-CoV-2. Estudos estão em andamento e quaisquer medicamentos utilizados com o objetivo de tratamento devem ser administrados sob protocolo clínico mediante aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido.
- Deve-se ter cautela ao usar cloroquina ou hidroxicloroquina em associação com azitromicina, pois pode aumentar o risco de complicações cardíacas, provavelmente pelo efeito sinérgico de prolongar o intervalo QT.

I - Considerações Sobre o Diagnóstico Etiológico de Pneumonias Virais e SRAG

(Dr. Clóvis Arns da Cunha)

Etiologia de Pneumonias Comunitárias

Os últimos 10 a 15 anos nos ensinaram que os vírus respiratórios não são "apenas" causadores de infecções de vias aéreas superiores (faringite, rinossinusite, laringite), mas também de infecções das vias aéreas inferiores, incluindo bronquiolite, bronquite, pneumonia e até de SRAG, denominada em inglês como SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*), que correspondem aos casos de pneumonia grave, que levam à insuficiência respiratória, necessitando de ventilação mecânica e apresentam alta letalidade.[1,2]

Além das epidemias causadas por coronavírus, os vírus da influenza, com destaque para o H1N1 em 2009, são os principais vírus respiratórios causadores de SRAG. Outros vírus respiratórios, como o VSR - vírus sincicial respiratório (RSV em inglês, *Respiratory Syncytial Virus*) e os rinovírus também como causadores de pneumonia viral comunitária.[1]

Importante salientar que, mesmo utilizando os mais modernos testes diagnósticos da microbiologia, com foco principal na pesquisa de vírus e bactérias, um estudo mostrou que em 62% de 2.259 pacientes americanos internados com pneumonia comunitária não foi possível definir o diagnóstico etiológico. Em 38% um patógeno foi isolado. Destaca-se que, em 23% do total, um ou mais vírus foram isolados; em 11% dos casos uma bactéria foi isolada; em 3% co-infecção vírus e bactéria; e em 1% fungo ou micobactéria. Entre os patógenos mais frequentemente isolados, destacaram-se: rinovírus em 11% do total de pacientes, vírus da influenza 6% e *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) 5%[2].

Este estudo é muito importante na atual pandemia do novo coronavírus (SARS-CoV-2) pois temos a expectativa que em muitos casos de pneumonia e SRAG, não será possível definir o diagnóstico etiológico.

Vários coronavírus, descobertos inicialmente em aves domésticas na década de 30, causam doença respiratória, gastrointestinal, hepática e neurológica nos animais. Atualmente, sete coronavírus causam doença nos humanos.[3] Quatro desses causam mais frequentemente os sintomas de resfriado comum. Os coronavírus 229E e OC43 causam resfriado comum; dois novos sorotipos, NL63 e HUK1, também foram associados ao resfriado comum. Raramente, existe infecção grave do trato respiratório inferior. Porém, três dos sete coronavírus estão relacionados a infecções respiratórias muito mais graves nos humanos, por vezes fatais, e causaram/estão causando grandes surtos de pneumonia graves no século XXI, a saber[4]:

SARS-CoV-2 é o novo coronavírus identificado como agente etiológico da doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) que começou em Wuhan, na China, no final de 2019 e se espalhou por todo o mundo. Até 5/04/2020 foram confirmados 1.237.420 casos no mundo, com 67.260 óbitos (5,43% de letalidade), sendo 10.361 casos no Brasil com 447 óbitos (4,31% de letalidade). Lembrando que a letalidade é menor do que as apresentadas anteriormente nos países que testam pacientes menos graves (pacientes com resfriado e "síndrome gripal", sem pneumonia).[4,5]

Mers-CoV (do inglês "*Middle East Respiratory Syndrome*"), foi identificado inicialmente em abril de 2012 na Arábia Saudita e, posteriormente, em outros países do Oriente Médio – Catar, Emirados Árabes Unidos e Jordânia. Outros casos identificados fora da Península Arábica, incluindo alguns casos na Europa e na África, tinham histórico de viagem ou contato recente com viajantes procedentes de países do Oriente Médio. Até 22 de maio de 2014, quando o número de casos diminuiu sensivelmente, tinham sido confirmados laboratorialmente 681 casos pela OMS (Organização Mundial de Saúde) com 204 óbitos (letalidade de aproximadamente 30%). Nenhum caso foi notificado no Brasil.[4]

SARS-CoV foi identificado pela primeira vez na China no fim de 2002 como a causa de um surto da síndrome respiratória aguda grave (SRAG ou SARS). Entre 2002 e 2003, 8000 casos foram notificados (a maioria na China) e cerca de 800

mortes (letalidade de 10%). Nenhum caso foi notificado no Brasil.[4]

II - Considerações Sobre o Diagnóstico Clínico

(Dra. Cláudia Fernanda de Lacerda Vidal, Dra. Cláudia Maio Carrilho, Dr. Ricardo Martins, Dr. Rogean Rodrigues Nunes, Dr. Luis Antonio dos Santos Diego, Dr. Clóvis Arns da Cunha)

Resumo executivo sobre diagnóstico clínico:

- O período de incubação é de até 14 dias, com média de 4-5 dias.
- Sinais e sintomas incluem febre (83%-99%), tosse (59-82%), astenia (44-70%), anorexia (40%), mialgia (11-35%), dispneia (31-40%), secreção respiratória (27%), perda de paladar e/ou olfato (mais de 80%). A dispneia deve ser um sinal de alerta, devendo-se checar a oximetria digital e, se alterada, colher gasometria arterial.
- A média de idade dos casos de pneumonia situa-se entre 47-59 anos.
- A apresentação clínica pode variar de doença leve a moderada, que inclui "síndrome gripal" e leve, sem necessidade de oxigenioerapia ou internamento hospitalar; representam aproximadamente 80% dos casos sintomáticos; doença grave em torno de 15 % dos casos, que incluem os pacientes com pneumonia e hipoxemia, e necessitam hospitalização; doença crítica com falência respiratória (necessidade de ventilação mecânica - VM), choque séptico e disfunção múltipla de órgãos em 5%.

- **Classificação Clínica da COVID-19**
  - **Assintomáticos:** somente testes sorológicos, principalmente o IgG, realizados em grande parte da população permitirão dizer qual o percentual da população que foi infectada, sem ficar doente. Estes testes estão em processo de validação no Brasil neste momento.
  - **Doença leve a moderada:** caracterizada por quadro clínico de resfriado, síndrome gripal ou pneumonia leve, sem necessidade de oxigenioterapia ou internamento hospitalar. Representam cerca de 80% dos pacientes sintomáticos e letalidade em torno de 0,1%, quando ocorre em jovens sem fatores de risco de complicações. Dependendo da faixa etária (idosos) e comorbidades (cardiopatia, diabetes, neoplasia, pneumopatia) aumenta o risco de evoluírem para doença grave.
  - **Doença grave:**
    - *Em adultos:* febre e/ou infecção respiratória mais frequência respiratória 23 incursões por minuto, dispnéia e/ou Saturação de Oxigênio < 93% em ar ambiente;
    - *Em crianças:* tosse ou dificuldade na respiração mais cianose central ou SatO2 <90% ou dispnéia grave (gemência e/ou tiragem intercostal)*. Estes pacientes necessitam de oxigenioterapia hospitalar e, frequentemente levando à descompensação da doença de base e/ou febre persistente, mas sem necessidade de cuidados intensivos. Representam cerca de 15% dos pacientes sintomáticos.

    *Atentar aos sinais de alerta em lactentes e crianças: dificuldades na amamentação ou ao beber líquidos, letargia ou redução no nível de consciência, ou convulsões. Atentar também para outros sinais de pneumonia como por exemplo a taquipneia (<2 meses: ≥60ipm; 2-11 meses: ≥50ipm; 1-5 anos: ≥40ipm).
  - **Doença crítica:** são os pacientes com insuficiência respiratória grave por hipoxemia que necessitam de ventilação mecânica (SRAG, síndrome respiratória aguda grave) e/ou pacientes em choque séptico. Representam cerca de 5% dos casos sintomáticos e letalidade, dependendo da idade e comorbidades pode chegar a 50%.
    - *Em adultos:*
    - SARA leve: 200mmHg < PaO2/FiO2 ≤300mmHg
    - SARA moderada: 100mmHg < PaO2/FiO2 ≤200mmHg
    - SARA grave: PaO2 ≤100mmHg
    - Quando PaO2 não estiver disponível, SpO2/FiO2≤315 sugere SARA
    - *Em crianças:*
    - VNI ou CPAP: PaO2 ≤300mmHg ou SpO2/FiO2≤264
    - SARA leve: OI*≥4 e <8 ou OSI*≥5 e <7,5
    - SARA moderada: OI≥8 e <16 ou OSI≥7,5 e <12,3
    - SARA grave: OI≥16 ou OSI≥12,3

    *OI: Índice de Oxigenação e OSI: Índice de Oxigenação utilizando SatO2. Usar OI sempre que PaO2 estiver disponível. Se utilizar OSI, ajustar FiO2 para SatO2≤97% para calcular SpO2/FiO2.

- **Complicações de quadros graves da COVID-19**
  - **Sepse:** sinais de disfunção orgânica como alteração do estado mental, insuficiência respiratória e hipóxia, insuficiência renal, hipotensão arterial, evidência laboratorial de coagulopatia, trombocitopenia, acidose, hiperlactatemia, hiperbilirrubinemia.
  - **Choque Séptico:** hipotensão persistente independente da ressuscitação volêmica, necessitando de vasopressores para manutenção da pressão arterial média (PAM) ≥ 65 mmHg e lactato sérico >2 mmol/L
- Fatores de risco para doença grave: idosos, doença cardiovascular, diabetes mellitus, HAS, doença pulmonar crônica, doença renal crônica, neoplasias.
- A taxa de hospitalização situa-se em 19%.
- Dentre os achados laboratoriais, linfocitopenia está presente em 83,2% dos pacientes, trombocitopenia em 36,2% e leucopenia em 33,7%.
- Em crianças, infecção sintomática parece incomum, e geralmente cursam com quadros clínicos leves.
- 30-50% das transmissões SARS-CoV-2 ocorrem a partir de pré-sintomáticos ou oligossintomáticos; magnitude da transmissão por assintomáticos é incerta.
- Pneumonia representa a manifestação mais séria da infecção, com surgimento de dispnéia entre o 5º e 10º dia de doença.
- Idosos e pessoas com presença de comorbidades podem cursar com febre e sintomas respiratórios mais tardiamente, devendo ser monitorados.
- Pior evolução clínica relacionada com progressão da linfopenia, elevação de transaminases, proteína C-reativa, ferritina, D-dímero > 1mcg/mL, elevação de troponina, creatinofosfoquinase (CPK), alteração função renal.
- A taxa de letalidade sobre pacientes sintomáticos situa-se em torno de 2,3%, e entre doentes graves chega a 49%.
- A letalidade pode variar de acordo com o número de casos que estão sendo testados. Em países em que pacientes com casos leves-moderados são testados, a letalidade é menor (menos que 2%). Por outro lado, em países em que somente casos graves e críticos são testados, a letalidade sobe para 10-12%.
- O intervalo durante o qual o indivíduo com COVID-19 permanece infectado é incerto, mas níveis de RNA parecem ser mais elevados logo após o início dos sintomas, com maior probabilidade de transmissão no período inicial da doença.
- A carga viral decresce ao longo do tempo e se torna negativa entre o 9º e 14º dia de doença, exceto para os pacientes críticos.
- A recuperação dos pacientes pode variar de duas semanas, para os casos leves, até três a seis semanas para os quadros graves da doença.

Introdução

No início de dezembro de 2019, os primeiros casos de pneumonia de etiologia desconhecida foram identificados na cidade de Wuhan, província de Hubei na China. O patógeno foi identificado como um novo vírus RNA envelopado, classificado como betacoronavírus e denominado atualmente de coronavírus-2 associado à Síndrome Respiratória Aguda Grave – SARS-CoV-2, com similaridade filogenética ao SARS-CoV. Casos de infecções respiratórias têm sido documentadas em hospitais e na comunidade. A doença causada pelo SARS-CoV-2 foi então denominada como Doença por Coronavírus 19 (COVID-19), e declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma Emergência Internacional de Saúde Pública.[6]

Dada a rápida disseminação observada na China e o aumento do número de casos, coorte para identificação das características clínicas foi organizada com intuito de subsidiar o diagnóstico clínico da infecção.

Período de Incubação

Dados dos primeiros 425 casos confirmados de Pneumonia pelo SARS-CoV-2 mostram média do período de incubação de 5,2 dias, podendo se estender até 12,5 dias. Estudos posteriores demonstraram período de incubação de até 14 dias seguindo a exposição, com a maioria ocorrendo entre 4 e 5 dias.[7,8]

A partir de estudo de modelagem sobre dados de transmissão, estimou-se que os sintomas se desenvolvem em 2,5% dos indivíduos infectados dentro de 2,2 dias, e em 97,5% dos indivíduos infectados dentro de 11,5 dias. A média do período de incubação foi de 5,1 dias.[9]

Há evidência de transmissão durante o período de incubação, no qual a doença se apresenta de forma leve ou inespecífica.[6,10]

São descritas 4 possíveis fontes de transmissão, seja por gotícula, contato ou aerossol:[8]

1. Transmissão por pessoas sintomáticas
2. Transmissão pré-sintomas
3. Transmissão por assintomáticos
4. Transmissão através de superfícies contaminadas

Sugere-se que entre 30 a 50% das transmissões ocorram de indivíduos em período pré-sintomático (48% em Singapura, 62% em Tianjin, China e 44% em outros países). Quando a transmissão ocorre antes dos sintomas, torna-se difícil controlar a epidemia apenas com isolamento dos sintomáticos. A transmissão por indivíduos assintomáticos e a mediada por ambiente contaminado permanece incerta.[11]

A taxa de transmissão, a partir de indivíduo sintomático, varia segundo a localidade e respectivas medidas para controle de infecções, podendo ser de 1% a 5% entre os milhares de contactantes íntimos de casos confirmados na China, ou taxa de ataque de 0,45% nos EUA.[8,12,13]

Características Epidemiológicas

Dados dos primeiros 425 casos confirmados de Pneumonia pelo SARS-CoV-2 evidenciaram média de idade de 59 anos, variando de 15 a 89 anos e predomínio do sexo masculino (56%).[5,8,12,14,15]

Análise publicada posteriormente, referente a um total de 1099 pacientes com COVID-19 confirmados laboratorialmente, provenientes de 552 hospitais em 30 Províncias da China apontaram média de idade de 47 anos, variando de 35 a 58 anos, e 0,9% abaixo de 15 anos de idade, com 41,9% dos pacientes do sexo feminino.[7,8,16]

Entre todos os pacientes, 23,7% tinham, pelo menos, uma doença pré-existente (HAS e DPOC).[17,9] Cerca de 3,5% eram profissionais da área da saúde.[18] A infecção em crianças parece ser menos frequente e, quando ocorre, deve cursar com sintomas leves.[19]

Características Clínicas

O quadro clínico da infecção varia desde quadros oligo/assintomáticos a pneumonia grave, incluindo Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) e Choque.

Não se conhece a frequência das infecções assintomáticas, as quais ainda podem ter alterações clínicas como padrão de infiltrado pulmonar atípico à tomografia computadorizada de tórax (20%) ou padrão de infiltrado em vidro fosco (50%).[2,9]

Estudo avaliando 131 pacientes com síndrome gripal em um centro de emergência na Califórnia – Estados Unidos - identificou 7 pacientes positivos para SARS-CoV-2, o que representou 5,3%, com média de idade 38 anos, média de duração dos sintomas de 4 dias,[6] o que incluiu febre, mialgia e tosse; todos os pacientes tiveram doença leve e tiveram testes negativos (PCR-GeneXpert) para influenza e vírus sincicial respiratório.

Para as formas clínicas sintomáticas, dentre 1099 pacientes com COVID-19 confirmados laboratorialmente provenientes de 552 hospitais em 30 Províncias da China, a febre estava presente em 43,8% dos pacientes à admissão, porém se desenvolvendo em 88,7% durante a hospitalização. O segundo sintoma mais comum foi tosse (67,8%); náusea ou vômito (5,0%) e diarreia (3,8%), menos comuns. Outros sintomas menos comuns incluem cefaleia, dor de garganta e rinorréia.[5]

Distúrbios do olfato e paladar, como anosmia e disgeusia, foram relatados em 19% dos casos de COVID-19, mas não há subsídios para se considerar característica peculiar da doença.[7,9]

Pneumonia representa a manifestação clínica mais séria da infecção, caracterizada por febre, tosse, dispneia e infiltrados pulmonares presentes bilateralmente aos exames de imagens. Os pacientes que cursam com pneumonia desenvolvem dispneia após uma média de 5 dias do início dos sintomas, podendo chegar a 8 dias. Não há sinais ou sintomas específicos que possam distinguir COVID-19 de outras infecções respiratórias virais.[20]

São descritos os sinais e sintomas mais frequentes, registrados dentre 138 pacientes infectados com pneumonia: febre (99%), astenia (70%), tosse seca (59%), anorexia (40%), mialgia (35%), dispneia (31%) e secreção respiratória (27%). Febre pode não estar presente em todos os casos.[7]

Apresentações atípicas têm sido descritas em indivíduos idosos e com comorbidades, os quais podem ter retardo na apresentação da febre e sintomas respiratórios.[6]

A média de idade de adultos hospitalizados variou de 49 a 56 anos em Wuhan, enquanto na China 87% dos hospitalizados tinham entre 30 e 79 anos.

O exame físico do paciente pode não apresentar alterações. A presença de taquidispnéia (frequência respiratória acima de 20 respirações por minuto), crepitações à ausculta respiratória, taquicardia e cianose são sinais de alarme para pensar na possibilidade de se estar diante de uma condição clínica mais grave, como Pneumonia ou Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG).[20]

Outros sinais de gravidade são a hipotensão arterial e a medida da saturação de oxigênio abaixo de 95%. Esta reavaliação deve ser feita inicialmente por contato telefônico, se possível, como forma de evitar que o paciente saia do período de isolamento domiciliar. Vale salientar a dissociação observada entre a queixa de dispnéia e a oxigenação aferida. Na maioria das vezes, a hipóxia é maior que a percebida pelo paciente, tornando importante a utilização da oximetria como medida objetiva de acompanhamento.[20]

Crianças

Infecção sintomática parece incomum, e geralmente cursam com quadros clínicos leves, embora forma grave tenha sido relatada. Cerca de 2 a 6,3% dos pacientes infectados tem menos de 20 anos de idade. Dados de crianças hospitalizadas na China demonstraram quadros clínicos leves, caracterizados por febre, tosse e dor de garganta, e ocasionalmente com pneumonia viral leve. 94% das crianças cursaram com formas assintomáticas, leve ou moderada da doença; 5% com a forma grave e <1% com quadro clínico crítico.[4,19]

Caso Suspeito

A suspeição clínica deve ser levantada para os casos de febre e/ou sintomas do trato respiratório em pessoas que residem ou sejam procedentes de áreas com transmissão comunitária ou contato íntimo com caso suspeito ou confirmado para COVID-19. Ainda para os casos de pacientes com doença respiratória grave, quando nenhum outro agente etiológico foi identificado.

Categorização Clínica

Dentre um total de 1099 pacientes com COVID-19, a categorização clínica à admissão mostrou que 926 (84%) pacientes tinham forma leve da doença, enquanto forma grave se apresentou em 173 (16%) pacientes. Pacientes com formas mais graves eram, pelo menos, 7 anos mais velhos quando comparados com aqueles que desenvolveram formas mais brandas da doença (38,7% x 21%). A taxa de hospitalização situa-se em 19%.[7]

O espectro de gravidade da COVID-19 varia desde quadros clínicos leves (maior parte dos casos) até formas graves com necessidade de cuidados intensivos. Segundo dados do *Chinese Center for Disease Control and Prevention*, que incluiu 44.500 infecções confirmadas, podemos ter doença leve sem ou com leve pneumonia em 81% dos casos; doença grave em 14% dos casos e requer hospitalização e doença crítica com falência respiratória (necessidade de ventilação mecânica - VM), choque e disfunção múltipla de órgãos em 5%.[9]

Fatores de risco para doença grave incluem doença cardiovascular, diabetes mellitus, HAS, doença pulmonar crônica, doença renal crônica, neoplasias. Indivíduos de qualquer faixa etária podem cursar com Síndrome Respiratória Aguda Grave pelo coronavírus 2 (SARS-CoV-2), embora seja mais comum em adultos de meia idade e idosos. A idade é um fator de risco importante para doença grave, complicações e óbito.[7,17]

Dessa forma, as síndromes clínicas associadas com COVID-19 podem ser assim classificadas.[2,9,21]

Classificação Clínica da COVID-19

- **Assintomáticos:** somente testes sorológicos, principalmente o IgG, realizados em grande parte da população permitirão dizer qual o percentual da população que foi infectada, sem ficar doente. Estes testes estão em processo de validação no Brasil neste momento.
- **Doença leve a moderada:** caracterizada por quadro clínico de resfriado, síndrome gripal ou pneumonia leve, sem necessidade de oxigenioterapia ou internamento hospitalar. Representam cerca de 80% dos pacientes sintomáticos e letalidade em torno de 0,1%, quando ocorre em jovens sem fatores de risco de complicações. Dependendo da faixa etária (idosos) e comorbidades (cardiopatia, diabetes, neoplasia, pneumopatia) aumenta o risco de evoluírem para doença grave.
- **Doença grave:**
  - *Em adultos:* febre e/ou infecção respiratória mais frequência respiratória 23 incursões por minuto, dispnéia e/ou Saturação de Oxigênio < 93% em ar ambiente;
  - *Em crianças:* tosse ou dificuldade na respiração mais cianose central ou SatO2 <90% ou dispnéia grave (gemência e/ou tiragem intercostal) *. Estes pacientes necessitam de oxigenioterapia hospitalar e, frequentemente levando à descompensação da doença de base e/ou febre persistente, mas sem necessidade de cuidados intensivos. Representam cerca de 15% dos pacientes sintomáticos.

  *Atentar aos sinais de alerta em lactentes e crianças: dificuldades na amamentação ou ao beber líquidos, letargia ou redução no nível de consciência, ou convulsões. Atentar também para outros sinais de pneumonia como por exemplo a taquipneia (<2 meses: ≥60ipm; 2-11 meses: ≥50ipm; 1-5 anos: ≥40ipm).
- **Doença crítica:** são os pacientes com insuficiência respiratória grave por hipoxemia que necessitam de ventilação mecânica (SRAG, síndrome respiratória aguda grave) e/ou pacientes em choque séptico. Representam cerca de 5% dos casos sintomáticos e letalidade, dependendo da idade e comorbidades pode chegar a 50%.
  - *Em adultos:*
  - SARA leve: 200 mmHg < PaO2/FiO2 ≤300mmHg
  - SARA moderada: 100 mmHg < PaO2 /FiO2 ≤200mmHg
  - SARA grave: PaO2/FiO2 ≤100mmHg
  - Quando PaO2 não estiver disponível, SpO2/FiO2≤315 sugere SARA
  - *Em crianças:*
  - VNI ou CPAP: PaO2/FiO2 ≤300mmHg ou SpO2/FiO2≤264
  - SARA leve: OI*≥4 e <8 ou OSI*≥5 e <7,5
  - SARA moderada: OI≥8 e <16 ou OSI≥7,5 e <12,3
  - SARA grave: OI≥16 ou OSI≥12,3

  *OI: Índice de Oxigenação e OSI: Índice de Oxigenação utilizando SatO2. Usar OI sempre que PaO2 estiver disponível. Se utilizar OSI, ajustar FiO2 para SatO2≤97% para calcular SpO2/FiO2.

- **Complicações de quadros graves da COVID-19**
  - **Sepse:** sinais de disfunção orgânica como alteração do estado mental, insuficiência respiratória e hipóxia, insuficiência renal, hipotensão arterial, evidência laboratorial de coagulopatia, trombocitopenia, acidose, hiperlactatemia, hiperbilirrubinemia.
  - **Choque Séptico:** hipotensão persistente independente da ressuscitação volêmica, necessitando de vasopressores para manutenção da pressão arterial média (PAM) ≥ 65 mmHg e lactato sérico >2 mmol/L.

Além da SRAG, outras complicações têm sido descritas seguindo a infecção por SARS-CoV-2, como arritmias (17%), miocardite aguda, (7%) e choque. (9%). Alguns pacientes podem cursar com resposta inflamatória intensa, similar à síndrome de liberação de citocinas e persistirem com febre, elevação de marcadores inflamatórias e citocinas pró-inflamatórias, cujas alterações têm sido associadas aos quadros graves e fatais da doença[9,22]

Alterações laboratoriais

À admissão, linfocitopenia está presente em 83,2% dos pacientes, trombocitopenia em 36,2% e leucopenia em 33,7%, segundo dados da coorte de 1.099 casos de COVID-19.[8]

Níveis elevados de proteína C reativa foram vistos em muitos pacientes, embora elevação de transaminases, CPK e D-dímero menos frequentes. Pacientes mais graves cursaram com anormalidades laboratoriais mais proeminentes (in-

cluindo leucopenia e linfocitopenia), em relação àqueles com doença menos severa.

Alguns padrões de exames laboratoriais têm cursado com pior evolução clínica, como linfopenia, elevação de transaminases, proteína C-reativa, ferritina, D-dímero > 1mcg/mL, elevação de troponina, CPK, alteração função renal, principalmente se redução progressiva de linfócitos e elevação progressiva de D-dímero.

Evolução Clínica

Em relação aos desfechos clínicos, dentre os 1.099 pacientes da coorte na China, 5% foram admitidos em Unidade de Terapia Intensiva; 2,3% necessitaram ventilação mecânica e 1,4% morreram. Ventilação mecânica foi instituída em maior proporção entre pacientes graves, sendo ventilação não-invasiva em 32,4%; ventilação invasiva 14,5%).[8]

A média de duração da hospitalização foi de 12 dias. No diagnóstico à admissão, 91,1% receberam diagnóstico de pneumonia, seguido por Síndrome da Angústia Respiratória Aguda - SARA (3,4%) e choque (1,1%). Doença grave ocorreu em 15,7% dos pacientes após admissão hospitalar.[8]

Nenhuma alteração radiológica foi evidenciada em 2,9% dos pacientes na apresentação inicial dos graves, e 17,9% dos não graves.[23,24]

A taxa de letalidade sobre sintomáticos situa-se em torno de 2,3%, e entre doentes críticos de 49%. Segundo a OMS, a taxa de letalidade varia de 0,7% a 5,8%, com muitos dos casos fatais ocorrendo em faixa etária avançada ou comorbidades presentes. Para pacientes entre 70-79 anos a letalidade foi de 8%-12%, enquanto para aqueles com 80 anos ou mais a letalidade foi de 15%-20%.[5,12,25,26]

A média de comorbidades é de 2,7 dentre os pacientes que evoluem para o óbito, e a taxa de mortalidade é menor para pacientes sem comorbidades (0,9%), quando comparado com 10,5% para doença cardiovascular, 7,3% para diabetes mellitus e 6% para doença respiratória, HAS e neoplasia maligna.[3,7,17]

A proporção de casos graves e letalidade varia globalmente. Na Itália, no qual a média de idade dos doentes é de 64 anos, 12% de todos pacientes com infecção e 16% de todos hospitalizados foram admitidos em UTI, com letalidade estimada de 7,2%. Na Coréia do sul, com média de idade de 40 anos para os acometidos pelo vírus, a taxa de letalidade é de 0,9%. Nos Estados Unidos, 80% dos óbitos ocorreram em pacientes com idade ≥65 anos.[9,20,22]

Na população de pacientes de unidades de longa permanência, no Estado de Washington- EUA, a média de idade foi de 83 anos, e 94% tinham doenças crônicas, cursando com taxas de hospitalização e letalidade de 55% e 34%, respectivamente.[1]

Evolução da infecção

O intervalo durante o qual o indivíduo com COVID-19 permanece infectado é incerto, considerando que estudos se basearam na positividade do PCR-RNA, cujo resultado positivo não implica, necessariamente, em presença do vírus infectante.[27]

Níveis de RNA parecem ser mais elevados logo após o início dos sintomas, quando comparado com períodos mais tardios, o que sugere que a transmissão pode ser mais fácil de ocorrer no período inicial da doença; mas esta hipótese precisa ser comprovada.[14,28-30]

Estudo de série dos primeiros cinco casos na Europa demonstraram três tipos diferentes de evolução clínico/biológica: **a) quadro clínico leve** com diagnóstico de elevada carga viral em amostras do trato respiratório superior logo no início dos sintomas, sugerindo potencial para alto risco de transmissibilidade; **b) forma grave** com padrão bifásico representado por quadro clínico leve inicialmente, seguido por piora do quadro respiratório em torno do 10º dia de início dos sintomas, a despeito da redução ou ausência da carga viral em amostras de nasofaringe neste momento, o que sugere que o dano pulmonar, nesta fase, está mais associado com lesões imunopatológicas; **c) quadro clínico crítico**, com rápida evolução para falência múltipla de órgãos, com elevada e persistente eliminação viral em amostras dos tratos respiratórios superior e inferior, combinado com disseminação sistêmica do vírus e detecção de viremia, o que aponta para a capacidade do vírus se evadir da resposta imune do hospedeiro.[14,22]

A carga viral decresce ao longo do tempo e se torna negativa entre o 9º e 14º dia de doença, na maioria dos pacientes não críticos.[28]

Após completa resolução dos sintomas, o vírus ainda pode ser detectado no trato respiratório superior por até 30 dias, mas se ainda tem capacidade infectante nesta fase de ausência de sintomas está por ser definido.

A duração da liberação viral (compartilhamento) é variável e pode depender da gravidade da doença. Estudos com 21 paciente s com sintomas leves, 90% tinham repetidos *swabs* de nasofaringe negativos para COVID-19 por 10 dias do início dos sintomas, enquanto os testes persistiram positivos por mais tempo em doentes com quadro clínico mais grave.[27,29]

Outro estudo com 137 pacientes que sobreviveram com COVID-19, a média de isolamento de RNA viral foi de 20 dias, variando de 8 a 37 dias.[7,31]

A recuperação dos pacientes pode variar de duas semanas, para os casos leves, até três a seis semanas para os quadros graves da doença.[14,32]

III- Considerações Sobre Achados Tomográficos

(Dr. Alair Sarmet Santos, Dr. Arthur Soares Souza Jr, César Araújo Neto, Dr. Dante Escuissato, Dr. Valdair Muglia)

Sumário executivo sobre exames tomográficos

- A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax deve ser utilizada como um exame complementar no auxílio ao diagnóstico de COVID-19 e não deve ser usada isoladamente, nem tampouco deve ser realizada para rastreamento da doença.
- A TCAR está indicada principalmente para pacientes hospitalizados, sintomáticos, com quadro moderado ou grave, especialmente para avaliar suspeita de complicações como tromboembolia pulmonar, sobreposição de infecção bacteriana entre outros, além de auxiliar no descarte de outros diagnósticos diferenciais.
- Até o momento, não há estudos que sustentem os achados tomográficos como preditores de evolução clínica.
- A TCAR não deve ser usada como controle de tratamento e não tem valor preditivo negativo suficientemente elevado para retirar pacientes suspeitos de isolamento.
- Os achados da TCAR dependem da fase da doença. Contados a partir do início dos sintomas, os achados serão mais frequentes nas fases, intermediária (3 a 6 dias) e tardia (a partir de 7 dias), sendo este um dos fatores que explicam a variabilidade da sensibilidade relatada até aqui, entre 60 a 96%.
- Ainda não há evidências científicas suficientes para recomendar a utilização rotineira de ultrassonografia para avaliar pacientes com COVID-19.

Em relação ao papel da tomografia como exame complementar no diagnóstico de COVID-19 o Colégio Brasileiro de

Radiologia desenvolveu um posicionamento que está abaixo descrito.

Posição sobre exames de imagem na COVID-19 pelo Colégio Brasileiro de Radiologia

A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax não deve ser usada, isoladamente, para diagnóstico de COVID-19, nem tampouco deve ser realizada isoladamente para rastreamento da doença.[24]

Para se definir um diagnóstico de COVID-19 é preciso estar pautado nas informações clínico-epidemiológicas associado aos exames RT-PCR e/ou sorologia quando disponíveis e validados. O exame de TCAR pode ser auxiliar nesta definição diagnóstica, porém precisa ser cuidadosamente correlacionado com os dados clínicos e laboratoriais.[5,24,33]

Para os pacientes assintomáticos ou sintomáticos leves não se deve orientar a realização de qualquer exame de imagem.[9]

Para os pacientes sintomáticos moderados que não tenham acesso a testes laboratoriais ou com PCR negativo, o papel da tomografia computadorizada ainda não está bem definido, porém poderá ser realizado conforme orientação clínica[24]

Nos pacientes hospitalizados, sintomáticos, com quadro moderado ou grave, a tomografia computadorizada pode ser indicada, especialmente para avaliar suspeita de complicações como tromboembolia pulmonar, sobreposição de infecção bacteriana entre outros, além de auxiliar no descarte de outros diagnósticos diferenciais.[34]

Quando indicada, o protocolo é uma tomografia de alta resolução (TCAR), preferencialmente com protocolo de baixa dose. O uso de meio de contraste endovenoso não está indicado, devendo ser reservado para situações específicas, após avaliação do médico radiologista.[24,35,36]

Os achados de exames sistemáticos de TCAR para pacientes com suspeita de infecção por COVID-19 ou nos casos confirmados não influenciam desfechos. Até o momento, não há estudos que sustentem os achados tomográficos como preditores de evolução clínica.[24,32]

A TCAR não deve ser usada como controle de tratamento, exceto em casos suspeitos de complicações, como mencionado acima.

Ambos, PCR e tomografia computadorizada, não tem valor preditivo negativo suficientemente elevado para retirar pacientes suspeitos de isolamento.[36]

Sugere-se que os relatórios de exames de imagem, coloquem em sua conclusão se os achados são sugestivos de processo infeccioso ou não.

Por fim, é recomendado que os relatórios de exames de imagem, em pacientes com suspeita de infecção pelo SARS-Cov-2, apresentem na sua conclusão uma das seguintes alternativas[24]:

- Achados sugestivos de processo infeccioso de etiologia v iral;
- Achados indeterminados para processo infeccioso de etiologia viral;
- Achados não habituais em processo infeccioso de etiologia viral.

Achados Tomográficos

Os achados da TCAR dependem da fase da doença. Contados a partir do início dos sintomas, os achados serão mais frequentes nas fases, intermediária (3 a 6 dias) e tardia (a partir de 7 dias), sendo este um dos fatores que explicam a variabilidade da sensibilidade relatada até aqui, entre 60 a 96%.[35,37] Os principais achados tomográficos estão resumidos na tabela 1.

Nota 1. *Durante a evolução da COVID-19, alguns pacientes têm apresentado um padrão de pneumonia em organização, com sinal do halo invertido.*

Nota 2*. Alguns achados são muito infrequentes em TCAR pulmonar de pacientes com COVID-19 e, quando presentes, diagnósticos alternativos se tornam mais prováveis: lesões pulmonares escavadas; linfonodomegalia mediastinal; padrão tomográfico de pneumonia lobar, de nódulos centrolobulares e de em "árvore em brotamento". O derrame pleural, inicialmente descrito como raro na COVID-19, tem aparecido com maior frequência nos estudos realizados em países ocidentais.*[37,38]

Nota 3. *As alterações pulmonares podem persistir tardiamente. Em geral, a resolução dos achados se completa por volta do 26º dia.*[32,35,37,38]

Nota 4. *A TCAR não deve ser usada como controle de tratamento, exceto em casos suspeitos de complicações.*

IV. Considerações Sobre os Exames RT-PCR e Testes Rápidos Sorológicos

Tabela 1. Achados tomográficos nas diferentes fases da COVID-19.

Fase inicial (1-2 dias)	Fase intermediária (3-6 dias)	Fase tardia (7-14)
- Podem ser normais em 40-50%. - Opacidades focais com atenuação em vidro fosco ou consolidações em cerca de 17% dos casos; - Opacidades multifocais bilaterais (cerca de 28%); - As lesões pulmonares têm distribuição periférica em cerca de 22% dos casos.	- TC pode ser normal entre 10 a 25% dos casos; - Consolidação em cerca de 55% dos casos; - Acometimento é bilateral, em sua maioria (cerca de 76%), com distribuição periférica (64%); - Opacidades reticulares em aproximadamente 9% dos casos.	- TC pode ser normal em até 5% dos casos; - Consolidação ocorre em até 60% dos casos; - O envolvimento é bilateral em cerca de 88%, com distribuição periférica em 72%; - Opacidades reticulares em 20-48%. - Padrão de pavimentação em mosaico em 5 a 35% dos casos ("crazy paving").

Fonte: Tabela construída a partir das referências.[32,35,37,38]

(Dra. Sílvia Figueiredo Costa, Dra. Mirian de Freitas Dal Ben Corradi, Dr. Alberto Chebabo)

Sumário executivo sobre exames moleculares ou sorológicos

- A infecção por SARS-CoV-2 pode ser dividida em três estágios: estágio I, período de incubação assintomática com ou sem vírus detectável; estágio II, período sintomático não grave com presença de vírus; estágio III, estágio sintomático respiratório grave com alta carga viral. RT- PCR (Reverse transcription polymerase chain reaction) é considerada o método padrão-ouro na prática clínica para o diagnóstico do SARS-CoV-2.
- A especificidade da RT- PCR é próxima de 100%, entretanto, a sensibilidade varia de 63% a 93% de acordo com o início dos sintomas, dinâmica viral e do espécime clínico coletado.
- Pacientes com COVID-19 parecem ter excreção viral diminuída nos três primeiros dias de sintomas, com aumento na positividade da RT-PCR do 4-6º do início dos sintomas.
- A positividade da RT-PCR varia de 63% em swab de nasofaringe, 72% no escarro, 93% em lavado e apenas 29% nas fezes e 1% no sangue.
- Outros métodos que podem ser usados no diagnóstico do SARS-CoV-2 são métodos de detecção de anticorpos das classes IgA, IgM e IgG por meio da técnica de ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) e métodos imunocromatográficos.
- A detecção dos anticorpos de fase aguda (IgA e IgM) parece se iniciar em torno do 5º dia de sintomas e podem ter positividade cruzada pela infecção por outros vírus ou vacinação contra a influenza.
- Os anticorpos da classe IgG aparece a partir de 10-18 dias do início dos sintomas e tem uma positividade de 67-78%.
- Os testes rápidos imunocromatográficos precisam ser validados e tem sensibilidade que varia de 20-87% e especificidade de 91%.

O diagnóstico laboratorial da COVID-19 na prática clínica pode ser feito com auxílio dos seguintes exames:

RT- PCR (*Reverse transcription polymerase chain reaction*)

Trata-se da detecção do SARS-CoV-2 por meio da amplificação de sequências conservadas do vírus. O teste é baseado no protocolo do Hospital *Charité* de Berlim e recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Outros protocolos também estão disponíveis, como o desenvolvido pelo CDC, EUA. Apresentam especificidade próxima a 100%, mas sensibilidade dependente da amostra coletada e do período da doença em que o paciente se encontra e varia de 63 a 92%. Algumas alterações no protocolo do Hospital *Charité* podem ser implementadas para melhorar a sensibilidade do teste, modificando os alvos, como a substituição do RdRP2 pelo HKU ou pelo gene N que tem maior performance para confirmação da detecção do gene E, utilizado para screening.[39,40]

Amostras colhidas de swab de nasofaringe apresentam sensibilidade menor que amostras de escarro e lavado bronco-alveolar. (1) Wang et cols. encontraram positividade de 63% em swabs de nasofaringe, 72% em escarros e 93% em lavados broncoalveolares. O RT-PCR detectou o SARS-CoV-2 em apenas 29% das amostras de fezes e 1% das de sangue.[41]

Para garantir o melhor desempenho do RT-PCR, deve-se atentar à técnica de coleta da amostra, com material adequado e acondicionamento adequado para transporte imediato até a área técnica e não deixar a amostra em temperatura ambiente.[33]

A cinética viral na COVID-19 também impacta no desempenho do teste: pacientes com COVID-19 parecem ter excreção viral diminuída nos três primeiros dias de sintomas, com aumento na positividade do teste do 4-6º dia de sintomas.[33]

Não foram observadas amplificações cruzadas com outros coronavírus endêmicos (HCoV-229E, -NL63, -OC43, -HKU1).[21]

Metodologias de RT-PCR automatizadas e do tipo *Point of Care* estão sendo lançadas por várias empresas e em breve estarão disponíveis para utilização.

Sorologia

É a detecção de anticorpos das classes IgA, IgM e IgG contra o SARS-CoV2 por meio da técnica de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*).

A detecção do anticorpo da classe IgA parece ser mais sensível que a do IgM em casos de COVID-19, com 92.7% e 85.4% de positividade, respectivamente. A detecção destes anticorpos de fase aguda parece se iniciar em torno do 5º dia de sintomas e podem ter positividade cruzada pela infecção por outros vírus ou vacinação contra a influenza.[21,43] O anticorpo IgG aparece com 10-18 dias de sintomas e tem uma positividade de 67-78%.[43–45] Um teste rápido (Imunocromatográfico) chinês capaz de detectar anticorpos das classes IgM e IgG, apresentou sensibilidade 87% e especificidade de 91%.[46] Outro teste rápido VivaDiagTM COVID-19 IgM/IgG Rapid Test *lateral flow* (LFIA) utilizado na Itália não apresentou reatividade cruzada com outros coronavírus, mas apresentou sensibilidade menor que 20% quando testado em pacientes com PCR positivo.[47]

Testes sorológicos com metodologias convencionais como ELISA e Quimio ou eletroluminescência e métodos rápidos imunocromatográficos necessitam ser validados quanto à sua aplicabilidade clínica, além de definição do momento de sua maior sensibilidade para serem recomendados na prática clínica. Os testes demonstram em sua validação inicial um valor preditivo positivo elevado, porém com valor preditivo negativo baixo na fase aguda de doença (primeiros 7 dias de sintomas), não podendo ser utilizados para exclusão de doença em pacientes sintomáticos. Ainda não existem dados para indicação de utilização destes testes para diagnóstico precoce, podendo ser utilizados para diagnóstico tardio em pessoas que tiveram quadro clínico respiratório sem etiologia confirmada. Presença de IgG positiva pode ser utilizada como confirmação de doença prévia de COVID-19.

A infecção por SARS-CoV-2 pode ser dividida em três estágios (Figura 1): estágio I, um período de incubação assintomática com ou sem vírus detectável; estágio II, período sintomático não grave com presença de vírus; estágio III, estágio sintomático respiratório grave com alta carga viral. Para o desenvolvimento de uma resposta imune protetora endógena nos estágios de incubação e não severos, o hospedeiro deve estar em boa saúde geral e com um histórico genético apropriado (por exemplo, HLA) que provoque imunidade antiviral específica. Durante a fase aguda da infecção, não são detectados anticorpos neutralizantes. Este tipo de anticorpos é soroconvertido entre os dias 4 e 9 da infecção, com pico de IgM específica no dia 9 após o início da doença e a mudança para IgG na segunda semana. Tomados em conjunto, os achados desta revisão sugerem que os pacientes com COVID-19 desenvolvem respostas IgG IgM às proteínas SARS-CoV-2, especialmente NP e S-RBD, e também sugerem que pacientes infectados possam manter seus níveis de IgG, pelo menos por duas semanas. Se o cinético título de anticorpo específico se correlaciona com a gravidade da doença, ainda não foi investigado.

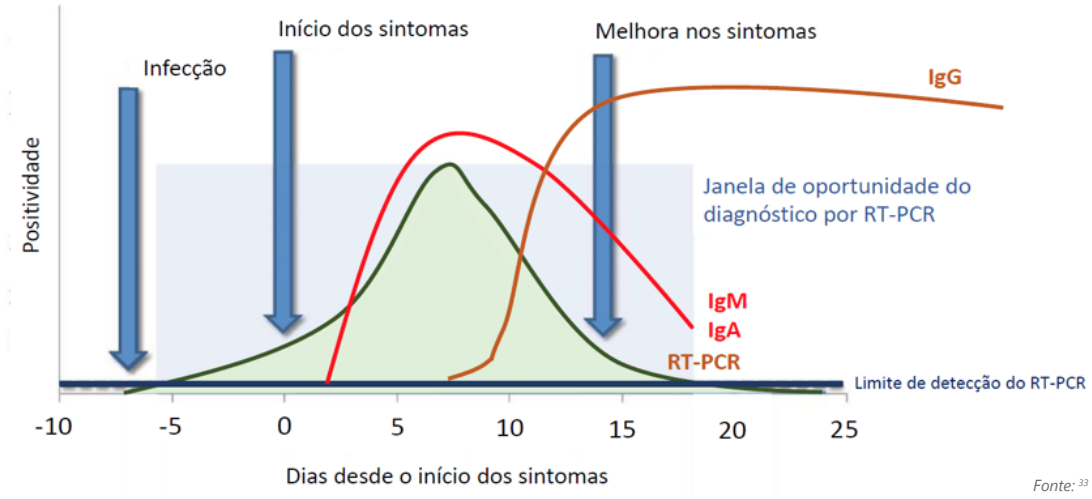


Figura 1. Resultado dos métodos diagnósticos nos estágios da infecção por SARS-CoV2.

Nota *1.* *Para complementação conceitual em relação à interpretação de sensibilidade/especificidade, seguem definições que podem auxiliar*[47]*:*

Sensibilidade *é a capacidade do exame em identificar corretamente os indivíduos com a doença pesquisada. Um exame com 100% de sensibilidade não tem resultado falso-negativo.*

Especificidade *é a capacidade do exame em identificar negativos verdadeiros entre os indivíduos sadios. Um exame com 100% de especificidade não tem resultado falso-positivo.*

Valor preditivo positivo *(VPP) é a probabilidade de doença em um paciente com um exame positivo.*

Valor preditivo negativo *(VPN) é probabilidade de que o paciente não tenha a enfermidade se o resultado do exame for negativo.*

V. Considerações sobre alta do isolamento para pacientes e profissionais de saúde

(Dra. Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias, Dr. Jaime Luis Lopes Rocha)

Sumário executivo das recomendações sobre alta do isolamento para pacientes e profissionais

- Preferencialmente manter o paciente **suspeito/confirmado** com COVID-19 em isolamento/precauções de contato e respiratórias durante toda a internação hospitalar, pelo alto risco de transmissão intra-hospitalar. Porém, se no decorrer da internação, novas informações modificarem a suspeita para outros diagnósticos, a recomendação de precauções deverá ser adaptada ao diagnóstico atualizado.
- Se necessário interromper as **precauções para pacientes suspeitos/confirmados** com base na transmissão ainda durante a internação hospitalar, pode ser usada uma estratégia baseada em teste ou uma estratégia não baseada em teste (ou seja, estratégia de tempo desde o início da doença e tempo desde a recuperação).
- **Estratégia baseada em teste para pacientes:**
  - Resolução da febre sem o uso de antitérmicos E
  - Melhora dos sintomas respiratórios (por exemplo, tosse, falta de ar) E
  - Resultados negativos de ensaio molecular COVID-19 certificado no país, para uso em emergências para detecção de RNA SARS-CoV-2 de pelo menos duas amostras de swab nasofaríngeo consecutivas coletadas com intervalo de ≥24 horas. Isso pode ser ajustado para uma amostra dependendo das disponibilidades de insumos
- **Estratégia NÃO baseada em teste para pacientes:**
  - Pelo menos **3 dias** (72 horas) se passaram desde a recuperação definida como **resolução da febre** sem o uso de antitérmicos e melhora dos sintomas respiratórios (por exemplo, tosse, falta de ar) E
  - Pelo menos **14 dias** se passaram desde que os sintomas apareceram pela primeira vez.
- O atendimento aos critérios para descontinuação das precauções baseadas na transmissão não é um pré-requisito para a alta.
- Devem ser consideradas as recomendações pós alta tanto para continuidade do tratamento em casa quanto em um serviço de cuidados prolongados ou moradia assistida.
- Para profissionais da saúde retornarem ao trabalho, também pode ser usada uma estratégia baseada em teste ou uma estratégia não baseada em teste (ou seja, estratégia de tempo desde o início da doença e tempo desde a recuperação).
  - **Na estratégia <u>baseada em teste</u>, o profissional** deve ficar ausente do trabalho até que tenha ocorrido resolução da febre sem o uso de antitérmicos E tenha ocorrido melhora dos sintomas respiratórios (por exemplo, tosse, falta de ar) E o resultado de pelo menos um ensaio molecular para COVID-19 em amostra de swab nasofaríngeo seja negativo.
  - **Na estratégia <u>não baseada em teste</u>, o profissional** deve ficar ausente do trabalho até que pelo menos 3 dias (72 horas) tenham se passado desde a recuperação da febre sem o uso de antitérmico E tenha ocorrido melhora dos sintomas respiratórios (por exemplo, tosse, falta de ar) E pelo menos 14 dias se passaram desde que os sintomas apareceram pela primeira vez.
  - **Observação:** Em caso de **mão de obra escassa**, deve ser considerado avaliar o retorno ao trabalho **a partir de 7 dias** do início dos sintomas, desde que a recomendação de melhora da febre e sintomas respiratórios tenha sido cumprida. Porém neste caso, ao retornar, o profissional deve utilizar máscara cirúrgica durante toda sua permanência no serviço de saúde, até que o prazo de 14 dias desde o início dos sintomas tenha sido cumprido.

Pacientes hospitalizados

O vírus SARS-CoV-2 pode ser detectado inicialmente 1-2 dias antes do início dos sintomas nas amostras do trato respiratório superior; e pode persistir por 7 a 12 dias em casos moderados e até 2 semanas em casos graves. Nas fezes, o RNA viral foi detectado em até 30% dos pacientes desde o dia 5 após o início e até 4 a 5 semanas em casos moderados. O significado do da presença de vírus nas fezes para a transmissão ainda precisa ser esclarecido.[48]

Pacientes hospitalizados podem ter períodos mais longos de detecção de RNA de SARS-CoV-2 em comparação com pacientes com doença leve ou moderada. Pacientes gravemente imunocomprometidos (por exemplo, tratamento com medicamentos imunossupressores, receptores de medula óssea ou transplante de órgãos sólidos, imunodeficiência herdada, HIV mal controlado) também podem ter períodos mais longos de detecção de RNA de SARS-CoV-2. Esses grupos podem ser contagiosos por mais tempo que outros. Além disso, a colocação de um paciente em um ambiente em que eles terão contato próximo com indivíduos em risco de doença grave justifica uma abordagem conservadora. Dessa forma, é justificada a manutenção das medidas de isolamento e precaução enquanto o paciente permanecer hospitalizado.[9,26]

No entanto, caso seja necessário descontinuar medidas de precaução/isolamento enquanto o paciente permanecer internado, é recomendável utilizar estratégias que incluam teste RT-PCR (Tabela 2). Porém, se o teste não estiver prontamente disponível, pode ser usada uma estratégia baseada na resolução da febre e sintomas respiratórios, bem como no tempo de transmissão ou então estender o período de isolamento analisando caso a caso, mediante discussão com a CCIH (Comissão de Controle de Infecção Hospitalar).[10,14,15,27,28,39]

Na ausência de RT-PCR ou resultado negativo em um caso fortemente suspeito, o julgamento clínico e a suspeita de infecção por SARS-CoV-2 devem guiar a continuidade ou descontinuação das precauções empíricas baseadas na transmissão.[49–51]

Os pacientes podem receber alta do serviço de saúde sempre que indicado clinicamente e alta não depende da decisão sobre continuidade ou não das medidas de precaução e isolamento.

***Nota 1**. O risco de transmissão após a recuperação é provavelmente muito menor do que aquele durante a doença.*[19,29]

***Nota 2**. As orientações para testes são baseadas em informações limitadas e estão sujeitas a alterações à medida que mais informações se tornam disponíveis.*

***Nota 3.** Sobre testes sorológicos, ainda não há até o momento validação que possa orientar a descontinuidade das precauções e isolamento utilizando esta metodologia.*[14,43,44,52]

***Nota 4**. Se no decorrer da internação, novas informações modificarem a suspeita para outros diagnósticos, a recomendação de precauções deverá ser adaptada ao diagnóstico atualizado.*

Recomendações após a alta

Se alta para casa[49]

O isolamento deve ser mantido em casa se o paciente voltar para casa antes da descontinuação das precauções baseadas na transmissão. A decisão de enviar o paciente para casa deve ser tomada em consulta com a equipe assistencial e os departamentos de saúde pública locais ou estaduais.

Deve incluir considerações sobre a adequação da residência e a capacidade do paciente de seguir as recomendações de isolamento da residência.

Para definir a duração do isolamento na residência, adotar estratégia não baseada em teste, a partir de 14 dias do início dos sintomas, se resolução da febre por mais de 72 horas sem antitérmicos e melhora dos sintomas respiratórios.

Se receber alta para um serviço de cuidados prolongados ou para moradia assistida[13,27,29,42]

Precauções com base na transmissão ainda são necessárias e o paciente deve ir para uma instalação com capacidade de aderir às recomendações de prevenção e controle de infecção para o atendimento de pacientes com COVID-19. De preferência, o paciente seria colocado em um local designado para cuidar dos residentes do COVID-19.

Para definir a duração do isolamento, utilizar as mesmas recomendações para pacientes hospitalizados.

Tabela 2. Recomendações para interrupção das medidas de precaução e isolamento em pacientes hospitalizados.[49]

Situação	Duração	Comentários
Paciente hospitalizado, clínica compatível e RT-PCR inicial positivo	Preferencialmente manter isolamento/precauções de contato e respiratórias durante toda a internação, pelo alto risco de transmissão intra-hospitalar. Se necessário definir término do isolamento antes da alta, adotar estratégia baseada em 2 testes RT-PCR negativos com intervalo de pelo menos 24 horas, além da resolução da febre sem antitérmico, bem como melhora dos sintomas respiratórios.	Pacientes hospitalizados com casos moderados/graves e/ou imunocomprometidos podem ter períodos maiores de detecção de SARS-CoV-2 RNA
Paciente hospitalizado, clínica compatível, porém RT- PCR inicial negativo	Se não houver teste disponível, considerar descontinuar isolamento a partir de 14 dias do início dos sintomas, se resolução da febre por mais de 72 horas sem antitérmicos e melhora dos sintomas respiratórios. Repetir RT-PCR se disponível em aspirado traqueal ou, mini bal se possível. Preferencialmente manter isolamento/precauções durante toda a internação, pelo alto risco de transmissão intra-hospitalar. Se necessário definir término do isolamento antes da alta, adotar estratégia não baseada em teste, a partir de 14 dias do início dos sintomas, se resolução da febre por mais de 72 horas sem antitérmicos e melhora dos sintomas respiratórios.	Atenção: Os seguintes fatores podem interferir na positividade do teste: - Questões pré-analíticas; - Tipo de amostra: oronasofaringe < aspirado de nasofaringe < lavado broncoalveolar; - Momento da ideal da coleta em relação ao início dos sintomas

Considerações de alta do isolamento para profissionais da saúde

As decisões sobre o retorno ao trabalho para profissionais de saúde com COVID-19 confirmado ou suspeito devem ser tomadas no contexto das circunstâncias locais. As opções incluem uma estratégia baseada em teste ou uma estratégia não baseada em teste (ou seja, estratégia de tempo desde o início da doença e tempo desde a recuperação) conforme apresentado na tabela 3.[15,18,30]

Tabela 3. Estratégias para orientar o retorno ao trabalho para profissionais da saúde.

Estratégia baseada em teste	Estratégia NÃO baseada em teste
O profissional deve ficar ausente do trabalho até que: - tenha ocorrido resolução da febre sem o uso de antitérmicos E - tenha ocorrido melhora dos sintomas respiratórios (por exemplo, tosse, falta de ar) E - o resultado de pelo menos um ensaio molecular para COVID-19 em amostra de swab oronasofaríngeo seja negativo.	O profissional deve ficar ausente do trabalho até que: - que pelo menos 3 dias (72 horas) tenham se passado desde a recuperação da febre sem o uso de antitérmico E - tenha ocorrido melhora dos sintomas respiratórios (por exemplo, tosse, falta de ar) E - pelo menos 14 dias se passaram desde que os sintomas apareceram pela primeira vez.

Nota 1: *A partir do início de sintomas, o momento ideal para coleta do teste molecular seria entre o terceiro e o sétimo dia. Entretanto, há evidências que os pacientes sintomáticos já tem PCR positivo, considerando-se questões pré-analíticas e analíticas.*[21,53,54]

Nota 2: *Em caso de* ***mão de obra escassa****, deve ser considerado avaliar o retorno ao trabalho* ***a partir de 7 dias*** *do início dos sintomas, desde que a recomendação de melhora da febre e sintomas respiratórios tenha sido cumprida. Porém neste caso, ao retornar, o profissional deve utilizar máscara cirúrgica durante toda sua permanência no serviço de saúde, até que o prazo de 14 dias desde o início dos sintomas tenha sido cumprido.*

Nota 3: *Não está formalmente recomendada a coleta de teste molecular para profissionais assintomáticos.*

Considerações adicionais

No contexto de transmissão generalizada sustentada com pressão crescente sobre os sistemas de saúde ou quando os estabelecimentos de saúde já estão sobrecarregados e a capacidade do laboratório é contida, algoritmos alternativos para a alta hospitalar de pacientes com COVID-19 poderão ser recomendados.

Embora a via oral-fecal não pareça ser um fator de transmissão, seu significado ainda não foi determinado. Pacientes em alta devem ser aconselhados a seguir estritamente as precauções de higiene pessoal, a fim de proteger os contatos da casa. Isso se aplica a todos os pacientes com convalescença, mas particularmente às crianças com convalescença.[48]

VI. Considerações sobre tratamento

(Dra. Lessandra Michelin, Dra. Silvia Figueiredo Costa, Dra. Priscila Rosalba D. Oliveira, Dra. Claudia Vidal, Dra. Mirian Dal Ben Corradi)

Resumo executivo das considerações sobre tratamento

- Até o momento não há nenhuma medicação que tenha resultados de eficácia e segurança que justifique recomendação para tratamento específico da infecção por SARS-CoV-2.
- O uso de medicações com plausibilidade terapêutica pode ser considerado no contexto de estudos clínicos mediante aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido.
- Deve-se ter cautela ao usar cloroquina ou hidroxicloroquina em associação com azitromicina, pois pode aumentar o risco de complicações cardíacas, provavelmente pelo efeito sinérgico de prolongar o intervalo QT.
- Não há estudos até o momento que possam recomendar quaisquer medicamentos para profilaxia de doença por SARS-CoV-2.
- Não há evidência científica até o momento que suporte a prescrição de terapia como anticoagulante como tratamento da infecção por SARS-CoV-2.
- **Nota: Algumas das referências citadas neste documento não estão indexadas até o momento e devem ser consideradas com cautela.**

Medicamentos avaliados para tratamento – COVID-19

A identificação urgente de possíveis estratégias de tratamento da infecção por SARS-CoV-2 é uma prioridade. Até o momento, não existe um consenso sobre o melhor tratamento farmacológico para pacientes com COVID-19. As terapias em pesquisa incluem novos e antigos agentes disponíveis, sendo pesquisados em ensaios clínicos ou por meio de uso compassivo.[55] Abaixo, descrevemos alvos farmacológicos e as principais classes estudadas para terapêutica:

Alvos farmacológicos

O SARS-COV-2 expressa proteínas virais em sua superfície externa que facilitam a ligação às células hospedeiras através da enzima de conversão da angiotensina 2 (ACE2). O SARS-CoV-2 é um coronavírus com fita simples de RNA que se replica através do recrutamento de proteínas não estruturais, como protease do tipo 3-quimotripsina, protease do tipo papaína, protease do tipo papaína, helicase e RNA polimerase dependente do RNA.[56] Devido a semelhança estrutural com outros vírus diversas terapias antivirais têm sido testadas.

Análogos de nucleosídeos disponíveis para HIV e vírus respiratórios podem ter um papel terapêutico no bloqueio da síntese de RNA, visando a RNA polimerase dependente de RNA encontrada em SARS-CoV-2. Além disso, os inibidores de protease de HIV atualmente disponíveis exibiram alguma atividade *in vitro* contra a protease semelhante à 3-quimotripsina encontrada na SARS.[57,58]

Outras proteínas não estruturais ou acessórias têm um papel em possíveis alvos terapêuticos em desenvolvimento[59]. Ao contrário de direcionar diretamente para replicação viral, outras abordagens terapêuticas têm como objetivo modular o sistema imunológico inato para atacar o vírus ou inibir citocinas que são reguladas positivamente durante a replicação viral para atenuar a resposta fisiológica à doença.[55,59]

Classes terapêuticas

Antivirais

Análogos do Nucleosídeo

Ribavirina

Ribavirina é um análogo de nucleosídeo de purina que provoca seu efeito antiviral através da inibição da síntese de RNA viral. O RNA é onipresente em muitos vírus, razão pela

qual a ribavirina foi estudada em diversas de doenças virais, incluindo hepatite B, C e vírus sincicial respiratório.[57] Devido à falta de dados, e a importante toxicidade e efeitos colaterais da medicação, seu uso deve ser considerado com precaução. Dados *in vivo* sugerem que as concentrações séricas de ribavirina necessárias para reduzir efetivamente a replicação viral são maiores do que as que são seguramente alcançáveis em seres humanos, e muitos estudos questionam eficácia.[56,57]

Favipiravir

O favipiravir, um medicamento licenciado no Japão para tratamento da gripe, é outro agente potencial devido à sua atividade contra um amplo espectro de vírus RNA, incluindo coronavírus. Vários estudos estão em andamento para avaliar o favipiravir para o tratamento do COVID-19.[55,58]

Inibidores de Neuraminidase

Oseltamivir

É improvável que o oseltamivir seja ativo contra o SARS-CoV-2 com base em estudos anteriores com SARS-CoV. Até o momento, não há trabalhos que sustentam eficácia para SARS-Cov-2.[55,61]

Inibidores de Protease

Lopinavir/Ritonavir (Tabela 4 - anexo)

Lopinavir é um inibidor de protease do ácido aspártico desenvolvido para o tratamento do HIV. A lógica da terapêutica do lopinavir com ritonavir (LPV/r) para COVID-19 surge de estudos i*n vitro* que demonstram inibição da protease semelhante à 3-quimotripsina encontrada em novos coronavírus. No entanto, o LPV foi projetado especificamente para corresponder à estrutura do local catalítico C2 na protease do ácido aspártico do HIV. A protease SARS-CoV-2 é uma família de protease de cisteína e é estruturalmente diferente, pois não possui um local catalítico em C2.[58,62,16,31,55] A literatura disponível até o momento para LPV/r no tratamento de COVID-19 decorre de uma série de casos descritivos de cinco pacientes em Singapura que receberam LPV / r 200-100 mg duas vezes diariamente por 14 dias. Três pacientes apresentaram reduções nos requisitos de ventilação nos três dias seguintes ao início do tratamento, enquanto dois apresentaram insuficiência respiratória progressiva.[23] Um estudo chinês de coorte retrospectiva avaliou o uso de LPV/r e arbidol, mostrando melhora do clareamento viral e quadro clínico com terapia combinada.[62] Em um recente ensaio clínico randomizado, controlado e aberto, incluindo pacientes hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2, pacientes que receberam LPV/r 400 a 100 mg duas vezes ao dia por 14 dias versus grupo controle sem droga antiviral, não demonstrou benefício do uso de LPV/r, nem mesmo diferença em carga viral.[16] Existem vários estudos em andamento que avaliam a utilidade clínica do LPV/r como monoterapia e em combinação com outras terapias como arbidol, ribavirina e o interferon (IFN).[62-64]

Análogo da adenosina

Remdesivir

Remdesivir é um análogo da adenosina, inicialmente utilizado para Ebola, que tem sido considerado um antiviral promissor contra uma grande variedade de vírus de RNA, incluindo SARS-CoV-2, ao ter demonstrado diminuição da replicação viral.[55] Estudos *in vitro* em culturas de células epiteliais das vias aéreas humanas como modelo pulmonar encontraram atividade contra os coronavírus.[65] Os estudos que avaliaram a potência do remdesivir foram eficazes para diminuir coronavírus nas células epiteliais das vias aéreas humanas.[55,65,66] Recentemente foi publicada uma coorte de pacientes graves hospitalizados por COVID-19, tratados com remdesivir em uso compassivo, ocorrendo melhora clínica em 36 dos 53 pacientes (68%).[67] Certamente, a comprovação da eficácia ainda aguarda dados de estudos randomizados, controlados por placebo.[68,69]

Imunomoduladores

Corticosteróides

Dados clínicos até o momento não demosntraram benefício dos corticosteróides no tratamento da SARS, MERS ou COVID-19, mas demonstraram evidências de aumento do risco de danos, incluindo ventilação mecânica prolongada, necrose avascular, depuração viral atrasada e infecções secundárias.[31,70] A falta de benefício de sobrevivência foi ainda mais apoiada por uma revisão sistemática de corticosteróides em pacientes com SARS, onde demostrou um risco aumentado de psicose, necrose avascular, viremia prolongada e hiperglicemia com tratamento com corticosteróides. No momento, está indicado em quadros graves com nível de evidência fraco.[65,70-73]

Interferon

Interferon (INF) são proteínas endógenas de sinalização liberadas pelas células hospedeiras durante a resposta a infecções ou inflamação. A regulação positiva dos IFNs estimula o sistema imunológico a atenuar a replicação viral e erradicar patógenos agressores. Existem dois IFNs que mediam as respostas imunes do hospedeiro, alfa e beta. O IFN alfa provoca uma potente resposta celular imune mediada pelo hospedeiro que gerou interesse no tratamento de doenças virais como hepatite B e C. O IFN beta tem sido usado principalmente no tratamento da esclerose múltipla.[30,55] Estudos in vitro demostraram uma redução na replicação viral do SARS e MERS-CoV com Interferon alfa e beta. Pacientes com MERS-CoV que foram tratados com uma associação ribavirina e alfa-INF tiveram melhor sobrevida, porém não há evidência ainda para sustentar o uso para infecção por SARS-COV-2.[55,74] Isso não diminuiu a aplicação potencial dessa terapia e os pesquisadores aguardam os resultados de estudos em andamento que avaliam a eficácia do IFN alfa 2b como parte da terapia combinada com ribavirina para COVID-19, a fim de elucidar ainda mais qualquer benefício do tratamento com IFN.[75,76]

Imunoglobulina Humana Intravenosa

Não há evidências de que a IGIV tenha algum benefício no tratamento da infecção pelo novo Coronavirus.[30]

Anticorpos Monoclonais

Soro de convalescentes (Tabela 4 - anexo)

O mecanismo proposto de benefício do plasma humano convalescente derivado de sobreviventes do coronavírus é a transferência de imunidade passiva em um esforço para restaurar o sistema imunológico durante doenças críticas e neutralizar o vírus para suprimir a viremia. Em uma revisão retrospectiva de 40 pacientes com SARS que falharam no tratamento com metilprednisolona e ribavirina em 3 dias, 74% dos pacientes que receberam plasma convalescente receberam alta no dia 22 em comparação com apenas 19% dos pacientes que receberam altas doses corticosteróides ($p < 0{,}001$). Para o maior benefício do tratamento com plasma convalescente, o

estudo sugere empregar no início do curso da doença (antes do dia 16).[55,77] Dados preliminares da terapia com plasma convalescente no surto de COVID-19 sugerem melhora nos sintomas clínicos sem sinal de efeitos adversos. Duas séries de casos, uma com 5 pacientes e outra com 4 pacientes, mostraram melhora clínica evidente e saída da ventilação mecânica (3 pacientes) após a transfusão.[78] Testado em 5 pacientes, com melhora clínica evidente e saída da ventilação mecânica (3 pacientes) após 12 dias da transfusão.[79,80]

Tocilizumabe

Tocilizumab um anticorpo monoclonal com aprovação para síndrome de liberação de citocinas induzida por células T (CRS), arterite de células gigantes, artrite reumatóide e artrite idiopática juvenil poliarticular ou sistêmica. Publicações sugerem que pacientes com COVID-19 grave sofrem lesão pulmonar significativa secundária a um aumento de citocinas inflamatórias, resultando em uma tempestade de citocinas. A replicação viral ativa o sistema imunológico inato para secretar várias proteínas de sinalização, tais como interleucinas (ILs), que resultam em hiperinflamação e mais danos nos pulmões. A IL-6 é uma proteína inflamatória essencial envolvida nessa via. O tocilizumabe se liga aos receptores da IL-6, diminuindo assim a sinalização celular e efetivamente regulando a resposta inflamatória em excesso.[81] Os dados de Wuhan em pacientes críticos com COVID-19 também encontraram níveis aumentados de citocinas, incluindo IL-6 e fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF). A IL-6 pode ser um fator-chave da robusta resposta inflamatória nos pulmões de pacientes de UTI com COVID-19. Dados recentemente publicados de Wuhan indicam que o tocilizumabe adicionado ao lopinavir, metilprednisolona e oxigenoterapia em 20 pacientes com COVID-19 grave resultou em reduções rápidas da febre em todos os pacientes, melhora na oxigenação em 75% e alta hospitalar em 95 % de pacientes.[55,82,83] Ensaios clínicos estão testando o medicamento para COVID-19.[84,85]

Outros

Cloroquina e Hidroxicloroquina (Tabela 4 - anexo)

O potencial efeito antiviral da cloroquina é conhecido para uma grande variedade de vírus incluindo o SARS-CoV. Os análogos da cloroquina são bases fracas que, em sua forma não protonada, penetram e concentram-se em organelas intracelulares ácidas, como endossomos e lisossomos. Uma vez presentes intracelularmente, os análogos da cloroquina tornam-se protonados e aumentam o pH intra-vesicular. Alterações do pH mediadas por cloroquina podem resultar em inibição precoce da replicação viral por interferência com entrada viral mediada por endossomas ou transporte tardio do vírus envolvido.[60,86] Este mecanismo se traduz no papel potencial dos análogos da cloroquina no tratamento de COVID-19, e também parece interferir na glicosilação terminal da expressão do receptor ACE2, o que impede a ligação ao receptor SARS-CoV-2 e a subsequente disseminação da infecção. Há evidências de que a cloroquina tem efeito *in vitro* contra o COVID-19. Estudos clínicos e séries de casos demonstraram que a hidroxicloroquina tem um efeito semelhante, diminuindo a carga viral; alguns estudos sugerem benefício quando utilizada associada a outros medicamentos, como à azitromicina.[87] Estudos clínicos estão avaliando hidroxicloroquina como medicamento seguro e eficaz para COVID-19.[88]

Nota: *Deve-se ter cautela ao usar cloroquina ou hidroxicloroquina em associação com azitromicina, pois pode aumentar o risco de complicações cardíacas, provavelmente pelo efeito sinérgico de prolongar o intervalo QT*[89]

Nitazoxanida

Nitazoxanida é uma 2- (acetiloxi) -N- (5-nitro-2-tiazolil) benzamida com uma indicação antiprotozoária. A nitazoxanida é metabolizada em seu metabolito ativo tizoxanida, que bloqueia seletivamente a maturação e o movimento intracelular da hemaglutinina viral pós-traducional da influenza, além de bloquear a implantação de proteínas na membrana plasmática. A nitazoxanida pode potencializar a produção de IFNs do tipo 1 produzidos pela célula hospedeira, que pode potencializar a atividade antiviral através da inibição da hemaglutinina. Estudos *in vitro* de coronavírus canino descobriram que o uso de nitazoxanida inibiu a replicação viral. Com base nesses dados de animais in vitro, acredita-se que a nitazoxanida possa ter atividade contra SARS-CoV-2. Os dados haff260 pacientes em pacientes com síndrome respiratória, a análise de subgrupos mostrou 5 pacientes positivos ao coronavírus, porém esses não apresentaram diferença no desfecho primário de dias de hospitalização. Outros estudos estão sendo aguardados com o fármaco para avaliar sua eficácia no tratamento de COVID-19.[90,91]

Arbidol

Arbidol, um medicamento usado para profilaxia e tratamento de influenza e infecções virais respiratórias, funciona bloqueando a fusão viral para atingir a membrana celular. Tem demonstrado atividade contra vários vírus, incluindo o SARS, e está atualmente sendo avaliado para o tratamento de COVID-19 em vários estudos na China.[55]

Heparina

A coagulopatia na infecção por SARS-Cov-2 está associada à alta mortalidade, sendo a elevação do D-dímero considerado um importante marcador deste estado de hipercoagulabilidade.[93] Inflamação pulmonar grave e dificuldade de troca gasosa na COVID-19 tem sido sugerido de se relacionar com a superregulação de citocinas pró-inflamatórias, sendo a elevação do D-dímero um reflexo da inflamação intensa, estimulando a fibrinólise intrínseca nos pulmões.[94]

Baseado no modelo de relação immunotrombótica, o bloqueio da trombina pela heparina pode reduzir a resposta inflamatória. Assim, uma das propriedades da heparina é sua função anti-inflamatória por meio da ligação às citocinas, inibição da quimiotaxia dos neutrófilos e migração leucocitária, neutralização do fator complemento C5a e sequestro de proteínas na fase aguda.

A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é um das complicações mais comuns na COVID-19, com elevadas concentrações plasmáticas do fator tissular e inibidor de ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), o que contribui para a coagulopatia pulmonar por meio da produção de trombina mediada pelo fator tissular e diminuição da fibrinólise mediada pelo ativador de plasminogênio broncoalveolar, através do aumento PAI-1.

Tratamento com heparina pode auxiliar na mitigação da coagulopatia pulmonar. Outra propriedade da heparina está na ação antagonista às histonas, liberadas a partir da disfunção endotelial provocada pela invasão do microrganismo patogênico, com redução do edema e lesão vascular pulmonar secundário à injuria produzida por lipopolissacarídeos. A heparina pode ter impacto na disfunção da microcirculação e reduzir danos ao órgãos-alvo, demonstrando redução da inflamação miocárdica e depósito de colágeno em modelo animal de miocardite.[93]

Este efeito da heparina está sob investigação em pacientes COVID-19. Outro conceito é a propriedade antiviral da heparina, estudada em modelos experimentais, através da sua

natureza polianiônica, ligando-se a várias proteínas e inibindo a adesão viral.

Estudo in vitro tem demonstrado que o receptor de ligação à proteína S-1 do SARS-Cov-2 interage com a heparina; porém o benefício clínico está por ser determinado. Assim, vários são os mecanismos pelos quais a heparina pode ser benéfica para o tratamento COVID-19, a depender ainda de resultados de novos estudos clínicos, incluindo definição de dose correta da heparina de baixo peso molecular (HBPM), para as quais doses profiláticas podem ser adequadas para muitos pacientes, embora inapropriadas para pacientes com elevado IMC.[95] Estudo retrospectivo com 449 pacientes COVID-19 graves, dos quais 99 (22%) receberam heparina, observou-se menor mortalidade em 28 dias nos pacientes com escore de sepse SIC ≥4, e 20% menor mortalidade se D- dímero >3,0 ug/ml.[96] Ainda, estudo experimental com objetivo de avaliar efeito de nebulização com anti-trombina (AT) associada ou não à heparina, em um modelo animal de lesão pulmonar, mostrou redução da lesão pulmonar mediada por fatores de coagulação.[97]

Referências:

1. *Machado, A. A. Infecção pelo vírus Influenza A (H1N1) de origem suína: Como reconhecer, diagnosticar e prevenir. J. Bras. Pneumol. 35, 464–469 (2009).*
2. *Jain, S. et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. N. Engl. J. Med. 373, 415–427 (2015).*
3. *Bansal, M. Cardiovascular disease and COVID-19. Diabetes Metab. Syndr. 14, 247–250 (2020).*
4. *Xie, M. & Chen, Q. Insight into 2019 novel coronavirus - an updated intrim review and lessons from SARS-CoV and MERS-CoV. Int. J. Infect. Dis. (2020). doi:10.1016/j.ijid.2020.03.071*
5. *Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 395, 497–506 (2020).*
6. *Spellberg, B. et al. Community Prevalence of SARS-CoV-2 Among Patients With Influenzalike Illnesses Presenting to a Los Angeles Medical Center in March 2020. JAMA (2020). doi:10.1001/jama.2020.4958*
7. *Zhou, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet (London, England) 395, 1054–1062 (2020).*
8. *Fang, L. et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. Lancet Respir. Med. (2020). doi: 10.1056/NEJMoa2001316*
9. *Cascella, M., Rajnik, M., Cuomo, A., Dulebohn, S. C. & Di Napoli, R. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). in (2020).*
10. *Rothe, C. et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. The New England journal of medicine 382, 970–971 (2020).*
11. *Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected. Available at: https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected. (Accessed: 13th April 2020)*
12. *Wang, D. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA - J. Am. Med. Assoc. (2020). doi: 10.1001/jama.2020.1585*
13. *McMichael, T. M. et al. Epidemiology of Covid-19 in a Long-Term Care Facility in King County, Washington. N. Engl. J. Med. (2020). doi: 10.1056/NEJMoa2005412*
14. *Lescure, F.-X. et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. Lancet. Infect. Dis. (2020). doi: 10.1016/S1473-3099(20)30200-0*
15. *Ferretti, L. et al. Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. Science (2020). doi: 10.1126/science.abb6936*
16. *Cao, B. et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N. Engl. J. Med. (2020). doi: 10.1056/NEJMoa2001282*
17. *Fang, L., Karakiulakis, G. & Roth, M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir. Med. (2020). doi: 10.1016/s2213-2600(20)30116-8*
18. *Return-to-Work Criteria for Healthcare Workers | CDC. Available at: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/return-to-work.html. (Accessed: 13th April 2020)*
19. *Milton, D. K. et al. Brief CommuniCation Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. doi: 10.1038/s41591-020-0843-2*
20. *Grasselli, G., Pesenti, A. & Cecconi, M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. JAMA (2020). doi: 10.1001/jama.2020.4031*
21. *Corman, V. M. et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill. Bull. Eur. sur les Mal. Transm. = Eur. Commun. Dis. Bull. 25, (2020).*
22. *Onder, G., Rezza, G. & Brusaferro, S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. JAMA (2020). doi: 10.1001/jama.2020.4683*
23. *Young, B. E. et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. JAMA (2020). doi: 10.1001/jama.2020.3204*
24. *Rubin, G. D. et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. Radiology 201365 (2020). doi: 10.1148/radiol.2020201365*
25. *Arabi, Y. M., Fowler, R. & Hayden, F. G. Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. Intensive Care Med. 46, 315–328 (2020).*
26. *Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep. 69, 343–346 (2020).*
27. *Liu, W. et al. Long-term SARS coronavirus excretion from patient cohort, China. Emerg. Infect. Dis. 10, 1841–1843 (2004).*
28. *Hung, I. F. N. et al. Viral loads in clinical specimens and SARS manifestations. Emerg. Infect. Dis. 10, 1550–1557 (2004).*
29. *Cheng, P. K. C. et al. Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. Lancet (London, England) 363, 1699–1700 (2004).*
30. *Zhang, L. & Liu, Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. J. Med. Virol. 92, 479–490 (2020).*
31. *Stockman, L. J., Bellamy, R. & Garner, P. SARS: systematic review of treatment effects. PLoS Med. 3, e343 (2006).*
32. *Pan, F. et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. Radiology 200370 (2020). doi: 10.1148/radiol.2020200370*
33. *Lippi, G., Simundic, A.-M. & Plebani, M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Clin.*

Chem. Lab. Med. (2020). doi: 10.1515/cclm-2020-0285

34. *Kim, H. Outbreak of novel coronavirus (COVID-19): What is the role of radiologists? European radiology (2020). doi: 10.1007/s00330-020-06748-2*
35. *Zhou, Z. et al. Coronavirus disease 2019: initial chest CT findings. Eur. Radiol. (2020). doi: 10.1007/s00330-020-06816-7*
36. *Ai, T. et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. Radiology 200642 (2020). doi: 10.1148/radiol.2020200642*
37. *Bernheim, A. et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. Radiology 200463 (2020). doi: 10.1148/radiol.2020200463*
38. *Chate, R. C. et al. Presentation of pulmonary infection on CT in COVID-19 : initial experience in Brazil. 46, 4–7 (2020).*
39. *Liu, R. et al. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020. Clin. Chim. Acta. 505, 172–175 (2020).*
40. *Vogels, C. B. F. et al. Analytical sensitivity and efficiency comparisons of SARS-COV-2 qRT-PCR assays. (2020).*
41. *Wang, W. et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA (2020). doi: 10.1001/jama.2020.3786*
42. *Ling, Y. et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. Chin. Med. J. (Engl). (2020). doi: 10.1097/CM9.0000000000000774*
43. *Guo, L. et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). Clin. Infect. Dis. (2020). doi: 10.1093/cid/ciaa310*
44. *Zhao, J. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin. Infect. Dis. (2020). doi: 10.1093/cid/ciaa344*
45. *Li, Z. et al. Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis. J. Med. Virol. (2020). doi: 10.1002/jmv.25727*
46. *Williamson, Mary A. - Snyder, L. M. Interpretação de exames laboratoriais. (Guanabara Koogan, 2016).*
47. *Santos Luiz Francisco, F. R. G.-M. Um guia para leitor de artigos científicos na área de saúde. (214AD).*
48. *(No Title). Available at: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-Discharge-criteria.pdf. (Accessed: 13th April 2020)*
49. *Disposition of Non-Hospitalized Patients with COVID-19 | CDC. Available at: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-in-home-patients.html. (Accessed: 13th April 2020)*
50. *Discontinuation of Transmission-Based Precautions and Disposition of Patients with COVID-19 in Healthcare Settings (Interim Guidance) | CDC. Available at: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html. (Accessed: 13th April 2020)*
51. *Management of Patients with Confirmed 2019-nCoV | CDC. Available at: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html. (Accessed: 13th April 2020)*
52. *Shi, Y. et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. Cell death and differentiation (2020). doi: 10.1038/s41418-020-0530-3*
53. *Park, R. & Cancer, C. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. 1, 12–14 (2020).*
54. *Wölfel, R. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. (2020). doi: 10.1038/s41586-020-2196-x*
55. *Barlow, A. et al. Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. Pharmacotherapy (2020). doi: 10.1002/phar.2398*
56. *Li, G. & De Clercq, E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). Nature reviews. Drug discovery 19, 149–150 (2020).*
57. *Tan, E. L. C. et al. Inhibition of SARS coronavirus infection in vitro with clinically approved antiviral drugs. Emerg. Infect. Dis. 10, 581–586 (2004).*
58. *Jordan, P. C., Stevens, S. K. & Deval, J. Nucleosides for the treatment of respiratory RNA virus infections. Antivir. Chem. Chemother. 26, 2040206618764483 (2018).*
59. *Dong, L., Hu, S. & Gao, J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discov. Ther. 14, 58–60 (2020).*
60. *Borba, M. et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb cl. medRxiv 2020.04.07.20056424 (2020). doi: 10.1101/2020.04.07.20056424*
61. *Zhu, N. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N. Engl. J. Med. (2020). doi: 10.1056/NEJMoa2001017*
62. *Deng, L. et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. J. Infect. (2020). doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.002*
63. *The Efficacy of Lopinavir Plus Ritonavir and Arbidol Against Novel Coronavirus Infection - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252885. (Accessed: 13th April 2020)*
64. *Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet (London, England) 395, 497–506 (2020).*
65. *Sheahan, T. P. et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. Sci. Transl. Med. 9, (2017).*
66. *Gordon, C. J., Tchesnokov, E. P., Feng, J. Y., Porter, D. P. & Gotte, M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. J. Biol. Chem. 295, 4773–4779 (2020).*
67. *Grein, J. et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N. Engl. J. Med. (2020). doi: 10.1056/NEJMoa2007016*
68. *Severe 2019-nCoV Remdesivir RCT - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04257656. (Accessed: 13th April 2020)*
69. *Mild/Moderate 2019-nCoV Remdesivir RCT - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252664. (Accessed: 13th April 2020)*
70. *Russell, C. D., Millar, J. E. & Baillie, J. K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet (London, England) 395, 473–475 (2020).*
71. *Arabi, Y. M. et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 197, 757–767 (2018).*
72. *Alhazzani, W. et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with*

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med. (2020). doi: 10.1007/s00134-020-06022-5

73. *Efficacy and Safety of Corticosteroids in COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04273321. (Accessed: 13th April 2020)*
74. *Haagmans, B. L. et al. Pegylated interferon-alpha protects type 1 pneumocytes against SARS coronavirus infection in macaques. Nat. Med. 10, 290–293 (2004).*
75. *Efficacy and Safety of IFN-α2β in the Treatment of Novel Coronavirus Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04293887. (Accessed: 13th April 2020)*
76. *Lopinavir/ Ritonavir, Ribavirin and IFN-beta Combination for nCoV Treatment - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04276688. (Accessed: 13th April 2020)*
77. *Soo, Y. O. Y. et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. Clin. Microbiol. Infect. 10, 676–678 (2004).*
78. *Zhang, B. et al. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. Chest (2020). doi: 10.1016/j.chest.2020.03.039*
79. *Shen, C. et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. JAMA (2020). doi: 10.1001/jama.2020.4783*
80. *Anti-SARS-CoV-2 Inactivated Convalescent Plasma in the Treatment of COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292340. (Accessed: 13th April 2020)*
81. *Mehta, P. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet (London, England) 395, 1033–1034 (2020).*
82. *Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L. & Song, J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive care medicine (2020). doi: 10.1007/s00134-020-06028-z*
83. *Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L. & Song, J. Correction to: Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive care medicine (2020). doi: 10.1007/s00134-020-06028-z*
84. *Favipiravir Combined With Tocilizumab in the Treatment of Corona Virus Disease 2019 - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04310228. (Accessed: 13th April 2020)*
85. *Tocilizumab vs CRRT in Management of Cytokine Release Syndrome (CRS) in COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04306705. (Accessed: 13th April 2020)*
86. *Huang, M. et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. J. Mol. Cell Biol. (2020). doi: 10.1093/jmcb/mjaa014*
87. *Chen, Z. et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv 2020.03.22.20040758 (2020). doi: 10.1101/2020.03.22.20040758*
88. *Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine for Treatment of COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Available at: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04261517. (Accessed: 13th April 2020)*
89. *Chen, C. et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. medRxiv 2020.03.17.20037432 (2020). doi: 10.1101/2020.03.17.20037432*
90. *Haffizulla, J. et al. Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. Lancet. Infect. Dis. 14, 609–618 (2014).*
91. *Gamino-Arroyo, A. E. et al. Efficacy and Safety of Nitazoxanide in Addition to Standard of Care for the Treatment of Severe Acute Respiratory Illness. Clin. Infect. Dis. 69, 1903–1911 (2019).*
92. *Blaising, J., Polyak, S. J. & Pecheur, E.-I. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update. Antiviral Res. 107, 84–94 (2014).*
93. *Tang, N., Li, D., Wang, X. & Sun, Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J. Thromb. Haemost. 18, 844–847 (2020).*
94. *Xiong, T.-Y., Redwood, S., Prendergast, B. & Chen, M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. Eur. Heart J. (2020). doi: 10.1093/eurheartj/ehaa231*
95. *Thachil, J. The versatile heparin in COVID-19. J. Thromb. Haemost. (2020). doi: 10.1111/jth.14821*
96. *Tang, N. et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J. Thromb. Haemost. (2020). doi: 10.1111/jth.14817*
97. *Camprubi-Rimblas, M. et al. Effects of nebulized antithrombin and heparin on inflammatory and coagulation alterations in an acute lung injury model in rats. J. Thromb. Haemost. 18, 571–583 (2020).*
98. *Gautret P, Lagiera JC, Parolaa P, Hoanga VT, Meddeba L, Mailhea M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents – In Press 17 March 2020. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949*
99. *Molina JM et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. Médecine et Maladies Infectieuses (2020). doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.006*
100. *Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: an observational study. Preprint. https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID-IHU-2-1.pdf?fbclid=IwAR0-uBG8W7rsx0YxGUfILvwlHr5uKs0VGyQEFqkhSL0pk3IvyQ7BF_KAwE*
101. *Chen J et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). Journal of Zhejiang University (Medical Sciences). 2020;49(1). doi:10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03*
102. *Chen Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv 2020. doi: 10.1101/2020.03.22.20040758*

Anexo 1

Tabela 4. Resumo dos estudos disponíveis até o momento sobre medicamentos avaliados para o tratamento de COVID-19.

Tratamento	Referência	País	Desenho/ Intervenção	Amostra	Desfecho Primário	Resultados
				Antivirais- Inibidores de Protease		
Lopinavir/ Ritonavir	Deng L et al. J Inf 2020	China	Coorte retrospectiva Lopinavir/R 400/100 mg de 12/12 h + Arbidol 200mg de 8/8 h vs Lopinavir/R 400/100 mg de 12/12 h	33 pacientes Grupo terapia combinada usou menos corticóide (1/6,2%) vs grupo monoterapia (7/41,2%)	Clareamento do vírus Melhora/piora da PNM viral no D7 de tratamento	PCR nasofaringe negativo no D7 tratamento em (12/75%) no grupo terapia combinada e 6/35% na monoterapia. No D14 15/94% do grupo terapia combinada contra 9/53% tiveram PCR negativo. TC de tórax melhor em 11/69% na terapia combinada e 5/29% na monoterapia no D7 de tratamento.
Lopinavir/ Ritonavir	B et al. NEJM 2020	China	Ensaio clínico prospectivo, randomizado, controlado e aberto	199 pacientes Grupo suporte vs Grupo suporte + lopinavir/R 400/100 mg 12/12 h	Tempo de melhora clínica Status clínico (escala) no D7, D14 Mortalidade no D21 Duração da ventilação mecânica Duração da hospitalização Tempo tratamento/morte	Sem diferença nos desfechos estudados
				Antivirais – Análogos da Adenosina		
Remdesivir	Grein J et al. NEJM , april 10, 2020	EUA	Coorte de pacientes graves COVID-19, baseado no uso compassivo de Remdesivir 200mg no dia 1 + 100mg/dia por 9 dias.	Pacientes COVID-19 confirmado com RT-PCR e um dos seguintes critérios: SatO2≤94% ar ambiente ou necessidade suplemento O2 Período de 25/jan a 07/mar de 2020	Seguimento em 28 dias, ou até alta ou óbito. Parâmetros: Progressão da necessidade de suporte oxigênio. Eventos adversos Proporção de melhora clínica Alta ou óbito	Total de 53 pacientes analisados: 68% melhora suporte respiratório 57% pacientes sob VM foram extubados 47% (25/53) obtiveram alta até o último seguimento 84% obtiveram melhora clínica até o D28 de acompanhamento; menor nos pacientes com VM e idosos (≥ 70 anos 13% (7/53) morreram: 6/34 (18%) com VM vs 1/19 (5%) sem ventilação invasiva 60% cursaram com eventos adversos: aumento enzimas hepáticas, rash, diarréia, alteração função renal, hipotensão. 23% (12/53) apresentaram eventos adversos graves: disfunção múltipla de órgãos, choque séptico, hipotensão, IRA, principalmente se sob VM
				Análogos Nucleosídeo		
Favipiravir X Arbidol (Umifenovir)	Chen C. et al. 2020	China	Ensaio clínico randomizado 1:1 Favipiravir: 1600mg, 2x/dia no 1º. dia e 600mg 2x/dia a partir do 2º. dia Arbidol: 200mg 3 vezes por dia, por 7-10 dias	240 pacientes (120 em cada grupo)	Recuperação clínica (febre, frequência respiratória, saturação de oxigênio, e tosse) no D7 e ao final do tratamento.	Recuperação com 7 dias de tratamento: 61,21% com Favipiravir vs 51,67%com arbidol (p-=0,01396). No grupo de pacientes não críticos, 71,43% com favipiravir X 55,86% com

						arbidol (p=0,0199). Duração da febre/tosse: 4/8 dias no Favipiravir X 7/10 dias no Arbidol (p<0,0001)
				Anticorpos Monoclonais		
Soro de convalescentes	Zhang B et al. CHEST 2020	China	Série de casos	4 pacientes	Não há desfecho, pois é série de casos. Os 4 pacientes tratados eram graves e não apresentavam resposta a outros tratamentos.	Os 4 pacientes apresentaram melhora clínica após o uso do plasma. Três pacientes receberam alta hospitalar e 1 foi transferido para UTI não COVID para continuar diálise.
Soro de convalescentes	Shen C et al. JAMA 2020	China	Série de casos	5 pacientes	Não há desfecho, pois é série de casos. Os 5 pacientes tratados eram graves e não apresentavam resposta a outros tratamentos.	Os 5 pacientes apresentaram melhora clínica após receberem a transfusão (melhora da febre, melhora da relação PaO2/FiO2) e melhora radiológica. Também foi observada queda na carga viral do SARS-CoV2
				Antimáláricos		
Cloroquina (CQ)	Antimáláricos Huang M et al. JMCB 2020	China	Grupo CQ 500mg 2x/dia por 10 dias Grupo Lopinavir/Ritonovir (400mg/100mg 2x/dia por 10 dias)	22 pacientes Forma moderada Forma Grave (dispneia e hipoxemia)	Clareamento do vírus TC de tórax Tempo de hospitalização	Clareamento do vírus mais rápido grupo CQ D9 PCR (-) Grupo CQ 6 (60%) Grupo Lopinavir/Ritonovir 3 (25%) Grupo CQ: D14 Melhora TC (RR 2,21- IC 0.81-6.67) Alta hospitalar grupo CQ 100% e Lopinavir/Ritonavir 50%
Cloroquina (CQ)	Borba MGS, et al. MedRxiv 2020	Brasil	Randomizado duplo-cego Grupo CQ oral ou sonda nasogástrica (600 mg 2x/dia por 10 dias ou total de 12g) Grupo CQ oral ou sonda nasogástrica (450mg/dia 2x/dia no primeiro dia e depois 450mg/dia por 5 dias ou dose total 2.7g). Todos os pts receberam ceftriaxona e azitromicina e realizaram ECG basal e durante o tratamento.	81 pts Critério de inclusão: FR >24 ipm e ou FC>125 bpm e ou saturação 90% e ou choque com suspeita de COVID-19	Eventos adversos óbito em 24 dias duração da ventilação mecânica e da hospitalização Detecção do vírus D0 e D4	Sem diferença nos desfechos. Grupo CQ (dose alta) maior letalidade 17% 2 pts apresentaram taquicardia ventricular e óbito. 1 pt desenvolveu rabdomiólise Muitos pts não completaram 10 dias.
Hidroxicloroquina (HCQ)	Gautret P, et al. IJAA, 2020	França	Critério inclusão: idade >12 anos e PCR + para SARS-coronavirus-2 Exclusão: alergia HCQ, prolongamento QT, deficiência de G6DP, gravidas e puérperas Grupo HCQ (600mg/dia por 10 dias) vs Grupo HCQ (600mg/dia por 10 dias) + Azitomicina (500mg/1 dia e 200mg do 2 ao 5 dia) vs	22 pacientes com sintomas respiratórios alto 8 com sintomas respiratórios baixos (TC pneumonia) 6 assintomáticos		Grupo HCQ (N=20) (PCR negativo 70%) Grupo controle (N=16) (PCR negativo 12,5%) Grupo HCQ + Azitro (N=6) 100% PCR negativo Grupo HCQ (N=14) 57% PCR negativo Grupo Controle (N=16) 12.2% PCR negativo 6 (p<0.01)

			Grupo Controle (sem droga- pts que recusaram participar) PCR diário e nível sérico da HCQ			
Hidroxicloroquina (HCQ)	Molina et al. MMI 2020	França	Pacientes adultos com PCR+ HCQ (600mg/dia por 10 dias) + Azitomicina (500mg/1 dia e 200mg do 2 ao 5 dia) Dosagem sérica da HCQ	11 pacientes	Clareamento do vírus nasofaringe por PCR 5° e 6° dia	1 óbito - 5 dia 1 paciente- alargamento QT (suspenso tratamento) PCR positivo no 5 dia: 8/10 pts (80% IC 49-94) Nível sérico HCQ: 678 ng/mL (variou 381-891 ng/mL)
Hidroxicloroquina (HCQ)	Guatret et al. MI 2020	França	Descritivo HCQ (200mg 3xdia dose diária de 600mg/dia por 10 dias) + Azitomicina (500mg/1 dia e 200mg do 2 ao 5 dia) Dosagem sérica da HCQ Paciente Score News>5 mesmo esquema + ceftriaxona ECG antes tratamento e dois após início	80 pacientes	Clareamento vírus PCR D7 Cultura vírus D8 Uso oxigenioterapia e ou-Transferência para UTI após 3 dias tratamento	Alta 65/80 (81%) pts 93% com baixo score NEWs 15% receberam oxigenioterapia 3 pts transferidos UTI 1 óbito pt 86 anos D7 80% PCR (-) D8 93% cultura viral (-)
Hidroxicloroquina (HCQ)	Chen et al. J ZU 2020	China	Randomização 1:1 Critério Inclusão: Pts PCR + Grupo HCQ (400mg/d por 5 dias) x Grupo Controle	30 pacientes	Clareamento do vírus nasofaringe por PCR 7° dia Tempo hospitalização Sintomas: febre	Grupo HCQ N=13 (PCR (-) 86.7%) Grupo controle N=14 (PCR 9-) 93%) P>0.05 Sem diferença sintomas
Hidroxicloroquina (HCQ)	Chen et al. medRxiv 2020	China	Randomização 1:1 Critério Inclusão: Pts PCR + Pneumonia TC R SaO2/SPO2 >93% R PaO2/FIO2>300 Verificar o critério exclusão no Trial: retinopatia, arritmia, bloqueio, alteração hepática etc. Grupo HCQ (400mg/d por 5 dias) vs Grupo Controle	62 pacientes	D5 Sintomas Tempo para recuperação Achados radiológicos	Sem diferença idade e gênero nos dois grupos Grupo HCQ; menor duração da febre (p=0.008) e tosse (p=0.0016) melhora pneumonia imagem TC tórax 25/31 (80%), p=0.048 Efeitos adversos 2 (6.4%) Grupo controle: Melhora da pneumonia imagem TC Torax 17/31 (54.8%) Efeitos adversos: 0
				Anticoagulantes		
Heparina	Tang N et al. JTH 2020	China	Estudo retrospectivo. Validação escore "sepsis-induced coagulopathy" (SIC) e outros parâmetros de coagulação para identificação dos pacientes que se beneficiariam com terapia anticoagulante	449 pacientes com COVID-19 grave admitidos entre 1º jan-13 fev/2020. Análise retrospectiva de uso de heparina não fracionada ou de baixo peso molecular por ≥7 dias	Mortalidade em 28 dias	99/449 (22%) pacientes receberam heparina (94 enoxaparina-40-60 mg/dia e 05 heparina 10.000-15.000U/dia) por tempo ≥7 dias.; 97/449 (21,6%) tinham SIC ≥4 por ocasião da classificação como graves Em torno do 28º dia de evolução, 315 (70,2%)

						sobreviventes X 134 (29,8%) óbitos. Não houve diferença na mortalidade em 28 dias entre os usuários e não usuários de heparina (30,3% X 29,7%; P=0,910). Na estratificação do escore SIC e resultado D-dímero, a mortalidade em 28 dias para pacientes que usaram heparina e com escore SIC ≥4 foi mais baixa (40% X 64,2% (P=0,029) quando comparado com SIC <4. Na estratificação por D-dímero, a mortalidade dentre os usuários de heparina não se alterou. Entretanto, no grupo sem uso de heparina, a mortalidade aumentou com elevação do D-dímero. Valor D-dímero >3,0 ug/ml mostrou 20% de redução na mortalidade com heparina (32,8% X 52,4%; (P=0,017). A terapia anticoagulamte (principalmente com heparina de baixo peso molecular) pode beneficiar populações selecionadas de pacientes COVID-19, como aqueles que preenchem critério SIC ≥4 ou com D-dímero significativamente elevado
Antitrombina e/ou heparina	Camprubí-Rimblas M et al. JTH 2020	Espanha	Estudo experimental com objetivo de estudar os efeitos da nebulização com antitrombina III (AT)associada ou não à heparina em um modelo animal de lesão pulmonar aguda.	Injúria pulmonar aguda induzida em ratos pela administração de ácido clorídrico e lipopolisacarídeo. Antitrombina III apenas (500 UI/Kg) ou associada com heparina (1.000 UI/Kg) em nebulização (grupo intervenção) X grupo controle com nebulização + solução salina.	Avaliação dos fatores de coagulação e resposta inflamatória pulmonar.	A nebulização com anticoagulantes reduziu a concentração de proteínas nos pulmões e lesão pulmonar mediada por fatores de coagulação (fator tissular, inibidor de ativação de plasminogênio, plasminogênio de produto de degradação de fibrinogênio) e inflamação (fator de necrose tumoral, interleucina) no espaço alveolar sem afetar o sistema de coagulação ou sangramento. A associação AT IIIe heparina não produziram efeito sinérgico.

Official Journal of the Brazilian Association of Infection Control and Hospital Epidemiology

Journal of INFECTION CONTROL

ISSN 2316-5324 | Ano IX . Volume 9 . Número 2 . Abr/Jun . 2020

> ACESSE AQUI A REVISTA ONLINE

ARTIGO DE REVISÃO

Reprocessamento de máscaras N95 ou equivalente: uma revisão narrativa

Reprocessing of N95 masks or equivalent: a narrative review

Reprocesamiento de máscaras N95 o equivalentes: una revisión narrativa

Bianca Fontana Aguiar,[1] Jolline Lind,[1] Harli Pasquini Netto,[1] Yohanna Ramires,[1] Moacir Pires Ramos,[1] Jaime Luis Lopes Rocha.[1,2]

[1] Instituição onde o trabalho foi executado: Unimed Curitiba – Sociedade Cooperativa de Médicos, Curitiba, PR, Brazil.

[2] Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR), Curitiba, PR, Brasil.

Recebido em: *20/04/2020*

Aceito em: *21/04/2020*

Disponível online: *21/04/2020*

Autor correspondente:

Bianca Fontana Aguiar

bianca.aguiar@unimedcuritiba.com.br

RESUMO

Justificativa: Durante a pandemia de COVID-19, ocorre uma escassez de máscaras N95. **Objetivo:** Reunir evidências sobre a possibilidade de uso estendido e reprocessamento de máscaras N95 e equivalentes. **Métodos:** Revisão narrativa, com busca performada nas bases PubMed e Scholar Google. **Conteúdo e Conclusão:** Foram incluídas quatorze publicações, entre elas artigos, notas técnicas: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Conselho Federal de Enfermagem e pareceres de outras agências internacionais de Saúde. Evidenciou-se a existência de alguns métodos de reprocessamento, tais como: vapor gerado por micro-ondas, calor úmido quente, calor a seco, irradiação ultravioleta germicida, peróxido de hidrogênio, entre as recomendações. Em situações da falta de EPIs, as máscaras N95 ou equivalente podem ser usadas além da data de vencimento designada pelo fabricante, também se recomenda o uso prolongado ou alternado das máscaras pelo mesmo profissional. Quanto aos métodos de reprocessamento, os mesmos não devem alterar a carga eletrostática das máscaras. A lavagem e a esterilização a vapor, demonstraram degradá-las, já a esterilização em até duas vezes com peróxido de hidrogênio forneceu resultados aceitáveis, visto que procedimentos de desinfecção e reutilização podem ser necessários para combater a escassez desses materiais. Como alternativa ao peróxido de hidrogênio, existem evidências para o calor a seco, mas desde que se utilize em temperatura adequada.

Palavras-chave: *Equipamentos de Proteção Individuais; Máscaras; Esterilização; COVID-19.*

ABSTRACT

Background: During the COVID-19 pandemic, there was a shortage of N95 masks. **Objective:** To gather evidence on the possibility of reprocessing N95 masks and equivalents. **Methods:** Narrative review, with search performed on PubMed and Scholar Google. **Content and Conclusions:** Fourteen publications were included, including articles, technical notes: National Health Surveillance Agency, Federal Nursing Council and opinions from other international health agencies. The existence of some reprocessing methods was evidenced, such as: microwave-generated steam, hot moist heat, dry heat, germicidal ultraviolet irradiation, hydrogen peroxide, among the recommendations. In situations of lack of PPE, N95 masks or equivalent can be used beyond the expiration date designated by the manufacturer, prolonged or alternate use of masks by the same professional is also recommended. As for the reprocessing methods, they must not alter the electrostatic charge of the masks. Washing and steam sterilization have been shown to degrade them, while sterilization up to two times with hydrogen peroxide has provided acceptable results, since disinfection and reuse procedures may be necessary to combat the shortage of these materials. As an alternative to hydrogen peroxide, there is evidence for dry heat, but as long as it is used at an appropriate temperature.

Keywords: *Personal Protective Equipment; Masks; Sterilization; COVID-19.*

RESUMEN

Antecedentes: Durante la pandemia de COVID-19, hubo una escasez de máscaras N95. **Objetivo:** reunir evidencia sobre la posibilidad de reprocesar máscaras y equivalentes N95. **Métodos:** Revisión narrativa, con búsqueda realizada en PubMed y Scholar Google. **Contenido y Conclusión:** Se incluyeron catorce publicaciones, incluidos artículos, notas técnicas: Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, Consejo Federal de Enfermería y opiniones de otras agencias internacionales de salud. Se evidenció la existencia de algunos métodos de reprocesamiento, tales como: vapor generado por microondas, calor húmedo y caliente, calor seco, irradiación ultravioleta germicida, peróxido de hidrógeno, entre las recomendaciones. En situaciones de falta de PPE, se pueden usar máscaras N95 o equivalentes después de la fecha de vencimiento designada por el fabricante, también se recomienda el uso prolongado o alternativo de las máscaras por el mismo profesional. En cuanto a los métodos de reprocesamiento, no deben alterar la carga electrostática de las máscaras. Se ha demostrado que el lavado y la esterilización con vapor los degradan, mientras que la esterilización hasta dos veces con peróxido de hidrógeno ha proporcionado resultados aceptables, ya que los procedimientos de desinfección y reutilización pueden ser necesarios para combatir la escasez de estos materiales. Como alternativa al peróxido de hidrógeno, hay evidencia de calor seco, pero siempre que se use a una temperatura adecuada.

Palabras-clave: *Equipo de Protección Personal; Mascarillas; Esterilización; COVID-19*

INTRODUÇÃO

A doença do coronavírus de 2019 (COVID-19) se espalhou por todo o mundo em 2020, causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), que resultou em um grande espectro de apresentação, incluindo síndrome respiratória aguda grave. Foi considerada uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 11 de março, bem como uma emergência de saúde pública de importância internacional.[1-4]

As diretrizes da OMS sobre prevenção e controle do surto de COVID-19 recomendam higiene pessoal e respiratória e equipamentos de proteção individual (EPI), como máscaras N95 ou equivalente, para profissionais de saúde e pacientes suspeitos de SARS-coV-2. Como resultado da rápida disseminação do COVID-19, houve um rápido consumo desses materiais e a escassez mais importante de máscaras faciais já foi instalada. Nos hospitais, a falta de EPI causará aceleração da pandemia com muitos surtos hospitalares. [5-7]

As máscaras N95 são os principais EPIs usados para controlar infecções transmitidas pelo ar. O COVID-19 é uma doença com alto risco de transmissão e prevendo escassez desses EPIs, o Ministério da Saúde do Brasil recomenda que as máscaras cirúrgicas e N95 sejam priorizadas para todos os profissionais de saúde durante a assistência em saúde. [8-11]

Com a disseminação global da pandemia de SARS-CoV-2, houve uma escassez internacional de máscaras faciais. A falta de equipamento de proteção individual (EPI) é causada pela baixa capacidade global de fabricação, principalmente na China e pela maior demanda por profissionais de saúde. [12-15]A falta desse equipamento causa grande preocupação pelos serviços de saúde.[16,17]

De acordo com a literatura médica, existem três principais tipos diferentes de máscaras de uso diário: máscaras cirúrgicas, máscaras N95 e respiradores elastoméricos (o único adequado para a esterilização em autoclave):[18]

• Máscaras cirúrgicas: máscaras feitas de tecido, projetadas para uso único e para proteger de gotículas grandes, respingos ou borrifos de fluidos corporais ou outros. Nas máscaras cirúrgicas, podem ocorrer vazamentos nas bordas e podem não fornecer um nível confiável de proteção respiratória contra pequenas partículas em suspensão.[19]

• Máscaras de respiradores elastoméricos: possuem cobertura facial total ou parcial, com elementos de filtro removíveis projetados para serem reutilizáveis. Alguns tipos podem ser esterilizados em autoclave, no entanto, a maioria dos estudos recomenda que outros métodos de descontaminação sejam mais rápidos e com menos danos aos elementos da máscara.[18]

• Máscaras N95: são máscaras seladas e bem ajustadas. A classificação N95 é designada pela eficiência de filtragem mínima de 95%, ela é composta por várias camadas de tecido não tecido (TNT) de polipropileno.[9] A eficiência deste modelo é observada pela capacidade de filtração, ocasionada pela carga eletrostática proporcionada pela fibra de polipropileno, cuja ação é fundamental para garantir a proteção de quem a utiliza.[20] Demonstrou-se que métodos de descontaminação, como esterilização a vapor, lavagem e esterilização, degradam esses tipos de máscaras respiratórias. [18]

Para enfrentar esse cenário, muitas estratégias foram sugeridas, como uso prolongado e reprocessamento de máscaras faciais N95 e equivalentes. O objetivo desta revisão é reunir publicações relevantes sobre esse assunto.

MÉTODOS

Para reunir a literatura relevante sobre o reprocessamento de máscaras, foi realizada uma revisão narrativa. Esse método é considerado a base da produção científica.[21]Além disso, é descrito como: "artigos de revisão narrativa são publicações amplas apropriadas para descrever e discutir o desenvolvimento ou 'estado da arte' de um determinado assunto, do ponto de vista teórico ou conceitual".[22] Finalmente, são textos que constituem a análise da literatura científica na interpretação e análise crítica do autor.

Estudos publicados até 17 de abril, em português, inglês ou espanhol foram considerados para análise. Os bancos de dados utilizados foram o Google Scholar e o PubMed, que inclui o Medline e o PubMed Central, onde foram aplicadas as seguintes palavras-chave, vinculadas pelos operadores booleanos (AND, OR): "máscaras", "máscaras N95", "reprocessamento". As listas de referência dos artigos incluídos também foram exploradas para identificar artigos relevantes não encontrados em pesquisas eletrônicas. A busca de Notas Técnicas e diretrizes foi realizada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no Conselho Federal de Enfermagem (COFEN) e em outras agências internacionais de saúde. Não foram realizadas revisão por pares nem análises estatísticas. Comitê de Ética não é aplicável a revisões.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta revisão, quatorze publicações foram incluídas, entre elas artigos[18,29,31,34,35] , notas técnicas: ANVISA[25], COFEN[26] e pareceres de outras agências internacionais de saúde.[12,27,28,30,32,33,36]O intervalo do ano de publicação foi entre 2010 e 2020.

Métodos de descontaminação[18]

Vapor gerado por microondas (MGS)

Para descontaminar, reservatórios de plástico com tampas perfuradas são preenchidos com 50 mL de água da torneira à temperatura ambiente, a máscara N95 contaminada

é colocada no topo do centro de montagem e carregada em um forno de microondas disponível comercialmente e exposta à radiação por dois minutos (um minuto em cada lado da máscara). O uso desse método resultou em uma redução média de 5,06 logs de vírus viáveis (Figura 1a).[18]

Calor úmido quente (WMH)

Um recipiente selável é preenchido com cerca de um litro de água da torneira. Um suporte é colocado no recipiente e este conjunto deve ser aquecido a 65º por 3 horas em um forno, depois a máscara é colocada no suporte e retorna ao forno por mais 30 minutos. O uso desse método resultou em uma redução média de 4,81 log de vírus viáveis (Figura 1b). [18]

Irradiação germicida ultravioleta (UVGI):

Uma lâmpada UV-C (80W, 254 nm) é usada para expor à radiação UV (média de 18 kJ/m2) por 15 minutos em cada lado da máscara (externa e interna). O uso de UVGI resultou em uma redução média de 4,81 logs de registros viáveis de vírus. Ao usar qualquer procedimento de desinfecção, os profissionais de saúde não devem estar sujeitos a métodos incapazes de atingir níveis ótimos de reutilização (ou seja, uma redução média de 6 log viáveis de vírus). No entanto, à medida que a luta contra o Covid-19 avança, os procedimentos de desinfecção e reutilização devem ser utilizados para combater a escassez aguda desse material. [18,23,24]

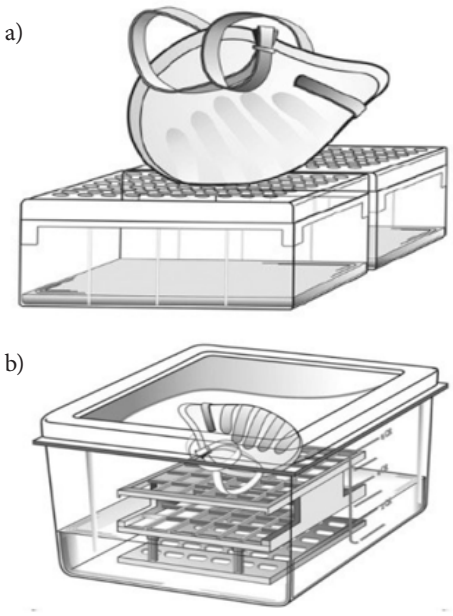


Figura 1. Métodos de descontaminação: **a)** Vapor gerado por microondas (MGS); **b)** Calor úmido quente (WMH).
Source: Mechler (2020).[18]

Diretrizes e recomendações brasileiras

Nota técnica GVIMS / GGTES / ANVISA nº 04/2020 (21.03.2020): [25]

Devido à falta de EPIs para profissionais de saúde que lidam com casos suspeitos ou confirmados de COVID-19, as máscaras N95 ou equivalente podem ser usadas além da data de vencimento designada pelo fabricante. No entanto, eles podem não atender aos requisitos para os quais foram certificados, pois podem se degradar, comprometendo a qualidade do ajuste e da vedação. Esta orientação foi elaborada apenas devido à demanda urgente causada pela emergência de saúde pública do COVID-19. Usuários que usam essas máscaras por períodos mais longos devem tomar as seguintes medidas de precaução antes de usar as máscaras N95 no local de trabalho:

• Inspecionar a máscara N95 para verificar sua integridade (não podem ser usadas máscaras úmidas, sujas, rasgadas, amassadas ou amassadas).

• Verificar se componentes como tiras, ponte nasal e material de espuma nasal não se degradaram.

• Para remover a máscara, primeiro remova-a pelas faixas elásticas, tomando muito cuidado para não tocar na superfície interna.

• Armazenar em um saco de papel ou envelope com os elásticos abertos, para facilitar a remoção da máscara.

• Não colocar a máscara usada em um saco plástico, pois ela pode ficar úmida e potencialmente contaminada.

Lavar cuidadosamente as mãos antes de tocar nas máscaras

Não tocar seus olhos, nariz ou boca

Usar óculos de proteção ou protetores faciais

• Não se deve tentar limpar a máscara N95 usada ou equivalente com qualquer produto, pois elas são descartáveis e não podem ser limpos ou desinfetados para uso posterior e, quando molhados, perdem sua capacidade de filtragem.

O Conselho Federal de Enfermagem (COFEN)[26] fornece no livreto "Diretrizes sobre colocação e remoção de equipamentos de proteção individual (EPI)" as seguintes informações:

• As máscaras cirúrgicas não devem ser sobrepostas as máscaras N95 ou equivalente.

• Excepcionalmente, em situações de falta de suprimentos, a máscara N95 ou equivalente pode ser reutilizada pelo mesmo profissional, desde que sejam tomadas medidas obrigatórias para remover a máscara sem contaminação interna.

Se disponível, um protetor facial pode ser usado e, se a máscara estiver intacta, limpa e seca, pode ser usada várias vezes durante o mesmo turno pelo mesmo profissional por até 12 horas ou conforme definido pela Comissão de Controle Infecção Hospitalar (CCIH) do serviço de saúde.

Diretrizes e Recomendações Internacionais

Orientação Nebraska Medicine COVID-19: [27]

Recomendações temporárias, desde que haja escassez nacional e internacional de equipamentos de proteção.

• O uso prolongado é preferível à reutilização, supondo que seja mais seguro para o funcionário deixar a máscara e a proteção ocular no local, para reduzir o risco de auto-contaminação por meio da colocação e remoção frequentes do mesmo equipamento.

• As máscaras N95 podem ser reutilizadas ou usadas por um longo período de tempo, desde que sejam capazes de selar, não tenham sido usadas durante um procedimento de geração de aerossóis ou estarem sujas, danificadas ou úmidas devido ao suor ou à perda de líquido insensível pela respiração.

• Todos os suprimentos (N95) devem ser armazenados em áreas designadas, trancadas ou protegidas (por exemplo, Gerente de Unidade / Supervisor / Escritório de Líderes ou Gerente de Laboratório) e serão emitidos para a equipe com um saco de papel ou um recipiente adequado que permita respirabilidade.

• O saco de armazenamento da N95 deve estar com o nome do profissional para evitar a reutilização por outra pessoa.

Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC):[28] "Máscaras de pano e esterilização de máscaras como opções em caso de falta de máscaras cirúrgicas e respiradores":

• As evidências disponíveis mostram que as máscaras

de pano oferecem menos proteção que as cirúrgicas e podem até aumentar o risco de infecção devido à umidade, difusão de fluidos e retenção de vírus. É relatado que a penetração de partículas através do tecido é alta. Em um estudo controlado randomizado por cluster, os casos de doença semelhante à influenza e doença viral confirmada em laboratório foram significativamente maiores entre os profissionais de saúde que usavam máscaras de pano em comparação com aqueles que usavam máscaras cirúrgicas. No total, máscaras comuns de tecido não são consideradas protetoras contra vírus respiratórios e seu uso não deve ser incentivado para profissionais que cuidam de pacientes com COVID. No entanto, pode ser considerado para o grupo administrativo de trabalhadores se a escassez de máscaras cirúrgicas estiver em vigor

• No contexto de escassez severa de equipamentos de proteção individual (EPI), e somente se as máscaras cirúrgicas ou N95 não estiverem disponíveis, as máscaras de pano são propostas como uma solução temporária.

• O N95 geralmente é descartado após o uso, mas também pode ser reutilizado por um tempo limitado, a menos que haja risco de contaminação por deposição de partículas infecciosas na superfície. Até agora, os fabricantes não tiveram motivos ou incentivos para desenvolver métodos de descontaminação ou para introduzir máscaras reutilizáveis.

• O SARS-CoV-2, o vírus que causa o COVID-19, sobrevive no ambiente, inclusive em superfícies de vários materiais, como ferro, papelão e tecido. Isso explica que existe o risco de que a superfície externa das máscaras usadas no atendimento ao paciente possa ser rapidamente contaminada. A contaminação da superfície dos respiradores e máscaras cirúrgicas acarreta risco de infecção ao reutilizar uma máscara cirúrgica ou N95.

• Um relatório de 2006 da Academia Nacional de Ciências dos EUA sobre a possibilidade de reutilizar o N95 durante uma pandemia de influenza desencoraja essa prática por várias razões. Primeiro, o comitê não conseguiu identificar os métodos existentes que efetivamente removem a ameaça viral, são inofensivos ao usuário e não comprometem a integridade dos vários elementos da máscara facial. O relatório recomendou abordagens alternativas, como uso prolongado. A contaminação da superfície do respirador pode ser evitada colocando uma máscara simples sobre ela ou usando um protetor facial lavável.

• Devido à grande escassez de máscaras, vários métodos podem ser considerados para a esterilização de máscaras usadas. A esterilização a vapor é um procedimento usado rotineiramente em hospitais. A deformação da máscara ou o teste de falha após a esterilização a vapor a 134 ° C foram relatados em um estudo realizado na Holanda, dependendo do tipo de máscara FFP2 usada. A esterilização a vapor em temperaturas mais baixas está sendo estudada.

• Um estudo encomendado pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA mostrou que o vapor de peróxido de hidrogênio (HPV) era eficaz na descontaminação do N95 de um único organismo ao longo de vários ciclos de descontaminação. O respirador manteve sua função mesmo após 10 a 20 ciclos de HPV, mas mostrou sinais de degradação depois disso. Um estudo piloto na Holanda indicou que o método é eficaz para dois ciclos de descontaminação sem deformação, mantendo a capacidade de filtração avaliada por um teste rápido de ajuste, sugerindo que as máscaras FFP2 testadas (modelos sem celulose) possam ser reutilizadas até duas vezes. Uma possível ressalva desse método é que concentrações nocivas de peróxido de hidrogênio possam permanecer na máscara por dias após a descontaminação. Outra preocupação é que mais ciclos de descontaminação podem levar à deformação. Além disso, a filtragem não foi avaliada adequadamente.

• A irradiação gama é um método usado para esterilização em larga escala de dispositivos médicos. O equipamento necessário geralmente não está disponível em hospitais. Um estudo indicou que uma dose de 20kGy (2MRad) é suficiente para a inativação do coronavírus. Estudos em andamento sobre o uso de irradiação gama com uma dose de 24kGy para esterilizar respiradores demonstraram a possível deformação da máscara, comprometendo a camada de filtragem interna e o encaixe da máscara na face. Um estudo na Holanda não mostrou deformação de uma máscara de FFP2 após irradiação gama com 25kGy, mas o teste de ajuste após o processo de descontaminação falhou.

• Outros métodos como descontaminação do ozônio, irradiação germicida ultravioleta e óxido de etileno também foram considerados. Esses métodos são considerados apenas como último recurso no caso de uma escassez iminente de EPI. Eles devem ser aplicados somente após avaliação cuidadosa da situação e após explorar a possibilidade de uso racional e consciente dos recursos. As autoridades nacionais de saúde pública e os grupos que estudam esses métodos são incentivados a compartilhar seus resultados assim que estiverem disponíveis.

Recomenda-se a limpeza de equipamentos reutilizáveis antes da esterilização, mas os dados sobre métodos de limpeza eficazes e não prejudiciais para equipamentos de uso único não estão disponíveis.

Instituto Nacional Holandês de Saúde Pública e Meio Ambiente (RIVM): [12]

• Em um estudo piloto, é encontrado um método de reprocessamento que leva a uma qualidade aceitável de máscaras faciais reprocessadas. A ressalva é que apenas pesquisas limitadas foram feitas sobre a retenção de partículas por máscaras faciais reprocessadas. Este estudo mostra que as máscaras faciais de FFP2 mantiveram sua forma e foram capazes de reter partículas em um teste 'rápido' após a esterilização (uma e duas vezes) com peróxido de hidrogênio.

• Essas máscaras consistem principalmente de polipropileno e não contêm celulose.

• Processos aplicados ao reprocessamento: as máscaras FFP2 não utilizadas foram reprocessadas no Departamento Central de Esterilização do *University Medical Center Utrecht* usando os seguintes processos (duas máscaras por condição):

1. Processo de limpeza a 60 ° Celsius (12 minutos) com etapa de secagem, sem detergente e sem desinfecção química.
2. Processo de limpeza com etapa de secagem, sem detergente, desinfecção térmica a 90 ° C (5 minutos).
3. Processo de limpeza com etapa de secagem, com agente de limpeza (MediClean forte), desinfecção térmica a 90 ° C (5 minutos).
4. Esterilização a gás sob baixa pressão de peróxido de hidrogênio vaporizado (ciclo Sterrad NX 100 Express com toda a tecnologia limpa (fase de secagem)); Aplicado até quatro vezes.
5. Esterilização a vapor a 134 ° C.

A eficácia dos processos acima é suficiente para inativar o coronavírus com base no conhecimento da inativação de tais vírus. Os processos de esterilização foram desenvolvidos para inativar todos os microrganismos.

• Máscaras que não foram deformadas visualmente foram posteriormente submetidas a um teste de ajuste no RIVM.

• Os processos de limpeza com uma etapa de desinfecção a 90° Celsius deformaram as máscaras a tal ponto que não

eram mais utilizáveis. Isso também se aplica ao processo de esterilização a vapor. Máscaras esterilizadas quatro vezes com peróxido de hidrogênio também foram deformadas, o que poderia comprometer a usabilidade.

Os testes de ajuste foram realizados em máscaras estéreis uma vez, duas e três vezes com peróxido de hidrogênio e em uma máscara que havia sido limpa sem detergente a 60 ° C, pois essas máscaras não haviam sido deformadas e as faixas elásticas estavam intactas. As máscaras esterilizadas uma vez, duas e três vezes com peróxido de hidrogênio deram um valor médio de teste de ajuste de 151, 103 e 28, respectivamente, indicando que as máscaras podem ser esterilizadas duas vezes com peróxido de hidrogênio e ainda podem ser usadas.

• A máscara que foi limpa a 60 ° C não deu um resultado satisfatório no teste de ajuste. Foi o caso da máscara molhada e da máscara completamente seca no ar. Com base nesses testes e nos resultados exploratórios preliminares, pode-se chegar à conclusão preliminar de que a esterilização uma e duas vezes usando um processo curto de peróxido de hidrogênio fornece um resultado aceitável, tanto após a inspeção visual quanto com base nos resultados do ajuste.[29]

• No entanto, apenas um teste de ajuste foi realizado e apenas um tipo de máscara facial FFP2 foi testado. Outras máscaras disponíveis podem, por exemplo, conter celulose. A presença de celulose pode ser uma limitação ao usar peróxido de hidrogênio.

• Os processos aplicados não foram validados para o tratamento de máscaras cirúrgicas.

O Departamento de Saúde e Meio Ambiente do Kansas recomenda:[30]

• Use alternativas aos respiradores N95 (por exemplo, outras classes de máscara facial com filtro, meia máscara elastomérica) sempre que possível;

• Implementar práticas que permitam uso prolongado e / ou reutilização limitada dos respiradores N95, quando aceitáveis;

• Priorizar o uso do N95 para profissionais de saúde com maior risco de contrair infecção ou sofrer complicações decorrentes da infecção.

Estado de conservação dos respiradores PFF-2 após uso na rotina hospitalar: [31]

• O objetivo de um estudo observacional foi quantificar os danos infligidos aos respiradores de PFF-2 ao longo do tempo de uso e estimar seu período de validade na prática clínica.

• Este estudo baseou-se na análise descritiva de máscaras cônicas do tipo PFF-2, coletadas pelos auxiliares de enfermagem após um, cinco, 15 e 30 dias consecutivos de uso, em um hospital de referência para doenças infecciosas.

• A partir do quinto dia, todas as máscaras estavam sujas, enquanto a dobra foi observada em mais de 80% dos equipamentos. Manchas e dobras internas foram mais frequentes após turnos de 12 horas do que turnos de 6 horas (IC 95%, p <0,05). 16,17% das máscaras foram perdidas no quinto dia e 38,93% após o trigésimo dia de uso.

A data de validade do respirador PFF-2, embora não seja conveniente reutilizá-lo, deve ser limitada a cinco dias.

A Sociedade de Cirurgiões Gastrointestinais e Endoscópicos Americanos recomenda:[32]

• No uso prolongado de N95, há relatos que pode ser seguro por até 8 horas, as mesmas devem ser utilizadas juntamente com o protetor facial.

• Visto que o coronavírus perde sua viabilidade após 72 horas, recomenda-se o uso das estratégias de rotação e reutilização. A medida em que não há sujidade nas máscaras, podendo ser reutilizadas por até cinco vezes.

• Implementa-se a rotação da máscara, ou seja, as mesmas devem ser utilizadas em dias alternados. Assim, possibilita-se que elas sequem e que o vírus não esteja mais com viabilidade (> 72 horas).

• Nesta técnica o armazenamento ideal para as máscaras deve ser em um material respirável, sendo um saco de papel a melhor opção.

• Quanto aos métodos de reprocessamento: orienta-se que a capacidade de filtragem e a carga eletrostática não sejam alteradas. Alguns métodos são descritos a seguir:

- Vaporização com Peróxido de Hidrogênio: a descontaminação possibilitou vários ciclos de processamento com preservação da função da N95. O FDA aprovou esta técnica como um método de emergência no caso de escassez de EPI's. Reforça-se que esta forma de reprocessamento, deve ser aplicada apenas em modelos que não contém celulose.

- Tratamento UV: esta medida requer protocolos de dosagem específicos e superfície de iluminação da área para garantir a inativação adequada das partículas virais.

- Calor úmido: O aquecimento a 60-70 °C e com 80-85% de umidade relativa demonstrou ser eficaz com a redução do vírus da gripe, contudo, os dados são limitados.

- Calor seco: Está técnica consiste no aquecimento a seco em temperaturas de 70 °C por 30 minutos, assim possibilita-se que o vírus torne-se inviável, sem alterar a integridade do filtro.

- A utilização de micro-ondas no reprocessamento não é recomendada, visto que a mesma pode ser inflamável.

O Departamento de Saúde e Higiene Mental de Nova York orienta:[33]

A escassez crítica de N95s e outros EPIs exigiram algumas mudanças, incluindo a reutilização de itens de uso único. Contudo, os profisisionais de saúde podem se contaminar e para reduzir este risco, considerando que o vírus possa sobreviver por 72 horas em determinadas superfícies, sugere-se:

Proteger a N95 com um protetor facial, visto que o risco de reexposição pode ser mínimo.

Usar N95 por dia da semana, com a identificação de quem utilizou.

Após uso armazenar em um saco de papel ou outro recipiente limpo e respirável ao final de cada turno e manter em local quente e seco.

Repete-se a ordem de utilização a cada sete dias.

Tabela 1. Técnicas de reprocessamento.

Método	Integridade Estrutural da máscara	Estabilidade ou Inativação viral	Eficiência da Filtração (%)
UGIV	Desempenho e a aparência não foram afetados	Níveis indetectáveis de infectividade	95.50%
Peróxido de Hidrogênio	Desempenho não foi afetado	Tendência para inativação de patógenos	99.00%
Calor úmido	Houve separação parcial da almofada nasal	Desativação viral	Não avaliado
Óxido de etileno	Desempenho e aparência não foram alterados	Não avaliado	Não avaliado
Calor Seco	Desempenho e aparência não foram alterados (75°C)	Desativação viral	96.21%
Vapor	Houve alateração	Não avaliado	94.74%

Fonte: Adaptado das referências 9,33,36.

Entre as maneiras de reprocessamento identificadas, as que apresentaram melhores resultados foram Peróxido de Hidrogêncio e calor seco, no entato, esta última técnica não deve ser realizada em altas temperaturas, pois a máscara pode sofrer degradação, a temperatura ideal seria em torno de 75°C por 30 minutos. O uso de esterilizantes com óxido de etileno, se não utilizados adequadamente apresentam risco elevado de toxicidade. Métodos que necessitam de desinfetantes ou calor úmido alteram a carga carga eletrostática, ou seja, não são indicados.

Para o reprocessamento não recomenda-se a utilização de forno doméstico ou micro-ondas, visto que ambos potencializam o risco de explosão.

Os respiradores N95 podem ser reutilizados após a desinfecção? E quantas vezes?:[9]

Os mecanismos de reprocessamento de materiais expostos a bactérias e vírus, possuem as seguintes atuações: desnaturação de proteínas, destaque para produtos com álcool e de fontes de calor, na destruição do DNA / RNA, os agentes são os raios UV, peróxido de hidrogênio e oxidantes.

Alguns testes de possíveis técnicas de reprocessamento foram feitos,os mesmos correspondem aos seguintes resultados:

• aquecimento a seco, e até mesmo o úmido, desde que em temperaturas <100 ° C, mantém as características da máscara N95 sem alterações.

• Já o uso de vapor, em períodos longos de utilização podem degradar o material.

• Os raios UVGI são recomendados apenas se em doses menores que 1000 J / cm2.

• Quando se optou por métodos em solução, os mesmos danificaram a filtração das máscaras, não sendo uma opção viável.

Descontaminação e reutilização de respiradores N95 com vapor de peróxido de hidrogênio para solucionar a escassez mundial de equipamentos de proteção individual durante a pandemia de SARS-CoV-2 (COVID-19): [34]

O reprocessamento com peróxido de hidrogênio foi analisado pela Universidade de Duke, e a apresentou os seguintes resultados:

• Após aplicação da técnica, as máscaras N95 não sofreram alterações, a carga eletrostática não foi comprometida.

• Estudos anteriores corroboram com os achados, e os mesmos afirmarm que a capacidade de filtragem se manteve mesmo após 50 ciclos de reprocessamento.

Métodos de limpeza e reutilização das máscaras N95 propostos pelo inventor da N95:[35]

Um dos desenvolvedores do modelo de máscaras N95, Peter Tsai, indica algumas técnicas de reprocessamento e reutilização, tais como:

- Calor a Seco: Máscaras aquecidas por 30 minutos em 70ºC, a eficiência de filtragem permaneçe entre 92,4% - 98,5% após este método.
- Rotação: Utilização alternada de máscaras durante a semana.
- Não recomenda-se técnicas com produtos álcoolicos, pois alteram a capacidade de filtração.

Final Report for the Bioquell Hydrogen Peroxide Vapor (HPV) Decontamination for Reuse of N95 Respirators: [36]

Em tempos de falta de Epis, o peróxido de hidrogênio é uma alternativa de reprocessamento, ele apresenta baixa toxicidade e apresenta bons resultados em frente ao reuso das máscaras N95.

Em um estudo piloto, as máscaras N95 foram submetidas a diversos testes para viabilidade, as amostras analisadas constataram que não houve degradação visível quando as mesmas foram submetidas entre 10 ou 20 ciclos. A eficiência da filtração não sofreu alterações, manteve-se em torno de 99%.

Salienta-se que técnicas para a finalidade de reuso são viáveis visto o contexto que a sociedade vivencia neste momento.

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Apesar da força das evidências científicas serem considerada baixa devido à impossibilidade de reproduzir sua metodologia, as revisões narrativas podem contribuir para o debate de determinados temas, levantando questões e colaborando na aquisição e atualização de conhecimentos em um curto período de tempo.

CONCLUSÕES

Em situações de falta ou escassez de EPIs, as máscaras de pano são propostas como uma solução temporária e as máscaras N95 ou equivalente podem ser usadas além da data de vencimento designada pelo fabricante. Outra alternativa é o uso prolongado das máscaras pelo mesmo profissional. O período de validade das máscaras N95 deve ser limitado a cinco dias ou conforme definido pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH).

Recomenda-se também a estratégias de rotação das máscaras, em que as mesmas devem ser reutilizadas alternadamente durante a semana. Assim, possibilita-se que elas sequem e que o vírus não esteja mais com viabilidade (> 72 horas).

Quanto aos métodos de reprocessamento, os mesmos não devem alterar a capacidade de filtração e a carga eletrostática das máscaras. Alguns métodos foram testados, como: Vapor gerado por microondas (MGS); Calor úmido quente (WMH), radiação UV. No entanto, vale ressaltar que nenhum desses métodos é capaz de atingir níveis ideais de reutilização. Contudo, procedimentos de desinfecção e reutilização podem ser necessários para combater a escassez desses materiais. A esterilização até duas vezes com peróxido de hidrogênio forneceu um resultado aceitável, porém, apenas um teste de ajuste foi realizado e apenas um tipo de máscara facial N95 foi testado. O FDA aprovou esta técnica visto a possibilidade de escassez de EPI's.

O reprocessamento com o calor a seco, em temperaturas em torno de 70 °C, com duração de 30 minutos, possibilitou a inativação do vírus, sem dano estrutural ou alteração eletrostática.

Até o momento, os fabricantes não tiveram incentivo para desenvolver métodos de descontaminação ou introduzir máscaras reutilizáveis.

PARECER SOBRE AS MÁSCARAS N95

Tendo em vista a situação de demanda excessiva pelo uso de EPI durante o período epidêmico, são aceitáveis as seguintes recomendações:

• A melhor medida é o uso prolongado das máscaras, cujo período de validade deve ser limitado a cinco dias ou conforme definido pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do serviço de saúde, desde que não haja contaminação ou perda grosseira integridade da máscara.

• Outra estratégia é a rotação das máscaras, em que as mesmas podem ser reutilizadas alternadamente durante a semana.

Nota: As máscaras devem ser manuseadas adequadamente para evitar contaminação e, de preferência, usar proteção facial.

• Em relação às máscaras N95 sem celulose, o reproces-

samento é aceitável tendo em visto não haver danos estruturais significativos e nem alteração da carga eletrostática, com capacidade de filtração mantida e com inativação viral. Os métodos sugeridos são:

1. Câmara de peróxido de hidrogênio
2. Calor a Seco (70 °C por 30 minutos)

Nota: Desde que não sejam reprocessados mais de duas vezes. Veja a descrição das técnicas de reprocessamento mencionadas acima.

• Após o reprocessamento, elas devem ser devidamente embaladas e identificadas.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer à Unimed Curitiba por seu apoio incondicional ao desenvolvimento de pesquisa e inovação.

REFERENCES

1. *World Health Organization. Emergencies. Diseases. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. WHO; [Internet]. 2020. [citado em 13 de Abril de 2020]. Disponível em: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019*
2. *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 [Internet]. 2020 Jan [citado em 13 de Abril de 2020];395(10225):689-97. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30260-9*
3. *Munster VJ, Koopmans M, Van ND, et al. A novel coronavirus emerging in china — key questions for impact assessment. N Eng J Med [Internet]. 2020 Feb [citado em 13 de Abril de 2020];382:692-4. doi:10.1056/NEJMp2000929*
4. *Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med [Internet]. 2020 Feb [citado em 13 de Abril de 2020];382:727-33. doi: http://doi.org/10.1056/ NEJMoa2001017*
5. *World Health Organization. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. WHO; [Internet]. 2020. [citado em 13 de Abril de 2020]. Disponível: https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novelcoronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125*
6. *Ranney ML, Griffeth V, Jha AK. Critical Supply Shortages — The Need for Ventilators and Personal Protective Equipment during the Covid-19 Pandemic. N. Engl. J. Med [Internet]. 2020. [citado em 13 de Abril de 2020]. doi:10.1056/NEJMp2006141.*
7. *Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 356, de 23 de março de 2020. Dispõe, de forma extraordinária e temporária, sobre os requisitos para a fabricação, importação e aquisição de dispositivos médicos identificados como prioritários para uso em serviços de saúde, em virtude da emergência de saúde pública internacional relacionada ao SARS-CoV-2. Diário Oficial da União, 23 de março de 2020. Seção I: p. 25.*
8. *Albuquerque F, Sa BHD, Thiessen FS, et al. Uso de equipamentos de proteção (EPI) por profissionais de saúde. [Internet]. 2019 [citado em 13 de Abril de 2020]. Disponível em: http://repositorio.saolucas.edu.br/*
9. *Liao L, Xiao W, Zhao M, et al. Can N95 respirators be reused after disinfection? And for how many times?. medRxiv [Internet]. 2020. [citado em 13 de Abril de 2020]. doi: 10.1101/2020.04.01.20050443*
10. *Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Saúde da Família. Coordenação-Geral de Garantia dos Atributos da Atenção Primária. Nota Informativa nº 3/2020-CGGAP/DESF/SAPS/MS. Brasilia, (DF), 2020.*
11. *World Health Organization. Advice on the use of masks in the context of COVID-19. 2020. WHO; [Internet]. 2020. [citado em 13 de Abril de 2020]. Disponível em: https://apps.who.int/iris/handle/10665/331693*
12. *Instituto Nacional Holandês de Saúde Pública e Meio Ambiente. Reuse of FFP2 masks [Internet], 2020. [citado em 30 de Março de 2020]. Disponível em: <www.rivm.nl>*
13. *Benitez-Peche JM. Sobre el uso o no de mascarillas, tan incierto como el nuevo coronavirus. Revista Experiencia en Medicina del Hospital Regional Lambayeque, [Internet]. 2020 [citado em 08 de Abril de 2020].v. 6, n. 1. doi: 10.37065/rem.v6i1.435*
14. *Freitas ARR, Napimoga M, Donalisio. Análise da gravidade da pandemia de Covid-19. Epidemiologia e Serviços de Saúde, [Internet]. 2020 [citado em 06 de Abril de 2020]. v. 29, p. e2020119. doi: 10.5123/s1679-49742020000200008*
15. *Croda JHR, Garcia LP. Immediate Health Surveillance Response to COVID-19 Epidemic. Epidemiol Serv Saude. [Internet]. 2020 [citado em 08 de Abril de 2020]. doi: 10.5123/S1679-49742020000100021.*
16. *Gallasch CH, Cunha ML, Pereira LAS, et al. Prevenção relacionada à exposição ocupacional do profissional de saúde no cenário de COVID-19. Revista Enfermagem UERJ, [Internet]. 2020 [citado em 08 de Abril de 2020].v. 28, p. 49596. doi: 10.12957/reuerj.2020.49596*
17. *Lopez FG, Palotti PLM, Barbosa SCT, et al. Mapeamento dos profissionais de saúde no Brasi: alguns apontamentos em vista da crise sanitária da Covid-19. [Internet]. 2020 [citado em 08 de Abril de 2020]. Disponível em: http://repositorio.ipea.gov.br/*
18. *Mechler S. Covid-19 Pandemic: Disinfection and Sterilization of Face Masks for Viruses [Internet]. 2020. [citado em 31 de Março de 2020]. Disponível em: https://consteril.com/covid-19-pandemic-disinfection-and-sterilization-of-face-masks-for-viruses/*
19. *Franco AG, Franco ABG, Carvalho GAP, et al. Máscaras cirúrgicas em tempos de coronavírus. InterAmerican Journal of Medicine and Health [Internet]. 2020 [citado em 13 de Abril de 2020]. v. 3, p. e202003003-e202003003, 2020. doi: 10.31005/iajmh.v3i0.73*
20. *Pastore ODA, Iramina WS. A influência da temperatura na eficiência de filtros com carga eletrostática usados na proteção respiratória. Revista Brasileira de Saúde Ocupacional, [Internet]. 2009. [citado em 27 de Abril de 2020]. v. 34, n.119, p.28-39. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rbso/v34n119/04v34n119.pdf*
21. *Ferenhof H, Fernandes RF. Desmistificando a revisão de literatura como base para redação científica: método SSF. Revista ACB, [Internet]. 2016 [citado em 13 de Abril de 2020]. v. 21, n. 3, p. 550-563. Disponível em: https://revista.acbsc.org.br/racb/article/view/1194/pdf*
22. *Rother ET. Revisão sistemática X revisão narrativa, Acta Paulista [Internet]. 2007 citado em 13 de Abril de 2020]. doi: 10.1590/S0103-21002007000200001*
23. *Lindsley WG, Martin SB, Thewlis RE. Effects of ultraviolet germicidal irradiation (UVGI) on N95 respirator filtration performance and structural integrity. Journal of occupational and environmental hygiene, [Internet]. 2015. [citado em 13 de Abril de 2020] v. 12, n. 8, p. 509-

517. doi: 10.1080/15459624.2015.101851822

24. Mills D, Harnish DA, Lawrence C, et al. Ultraviolet germicidal irradiation of influenza-contaminated N95 filtering facepiece respirators. American journal of infection control, [Internet]. 2018. [citado em 02 de Abril de 2020]. v. 46, n. 7, p. e49-e55. doi: 10.1016/j.ajic.2018.02.018
25. Agência Nacional de Vigilancia Sanitária. GVIMS/GGTES/ANVISA nº 04/2020 [Internet]. Brasília: 2020 [citado em 30 de Março de 2020]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+-T%C3%A9cnica+n+04-2020+GVIMS-GGTES-ANVISA/ab598660-3de4-4f14-8e6f-b9341c196b28
26. Conselho Federal de Enfermagem. Orientações sobre a colocação e retirada dos equipamentos de proteção individual (EPIs). [Internet]. Brasília: 2020 [citado em 27 de Março de 2020]. Disponível em: http://www.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2020/03/cartilha_epi.pdf
27. Nebaska Medicine. COVID-19 PPE Guidance [Internet]. 2020. [citado em 27 de Março de 2020]. Disponível em: https://www.nebraskamed.com/for-providers/covid19.
28. European Centre for Disease Prevention and Control. Cloth masks and mask sterilisation as options in case of shortage of surgical masks and respirators. [Internet]. 2020. [citado em 30 de Março de 2020]. Disponível em: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/cloth-masks-sterilisation-options-shortage-surgical-masks-respirators
29. Kenney P, Chan BK, Kortright K et al. Hydrogen Peroxide Vapor sterilization of N95 respirators for reuse. medRxiv, [Internet]. 2020 [citado em 09 de Abril de 2020]. doi: 10.1101/2020.03.24.20041087
30. Kansas Department of Health and Environment. Strategies for Optimizing the Supply of N95 Respirators [Internet]. 2020. [citado em 30 de Março de 2020]. Disponível em: https://www.coronavirus.kdheks.gov/
31. Duarte LRP, Miola CE, Cavalcante NJF, et al. Estado de conservação de respiradores PFF-2 após uso na rotina hospitalar. Revista da Escola de Enfermagem da USP, [Internet]. 2010 [citado em 27 de Março de 2020]; 44(4): 1011-1016. doi: 10.1590/S0080-62342010000400022
32. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. N95 Mask Re-Use Strategies [Internet]. 2020. [citado em 27 de Abril de 2020]. Disponível em: https://www.sages.org/
33. New York City Department of Health and Mental Hygiene. COVID-19: Potential Decontamination Strategies for N95 Respirators [Internet]. 2020. [citado em 27 de Abril de 2020]. Disponível em: https://coronavirus.health.ny.gov/home
34. Schwartz A, Stiegel M, Greeson N, et al. Decontamination and reuse of N95 respirators with hydrogen peroxide vapor to address worldwide personal protective equipment shortages during the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic. Journal of ABSA International [Internet]. 2020. [citado em 27 de Abril de 2020]. doi: 10.1177/1535676020919932
35. Juang PSC, Tsai P.N95 Respirator Cleaning and Re-Use Methods. Proposed by the Inventor of the N95 Mask. The Journal of Emergency Medicine [Internet]. 2020. [citado em 27 de Abril de 2020]. doi: 10.1016/j.jemermed.2020.04.036.
36. Food and Drug Administration. Final Report for the Bioquell Hydrogen Peroxide Vapor (HPV) Decontamination for Reuse of N95 Respirators. [Internet]. 2020. [citado em 27 de Abril de 2020]. Disponível em: https://www.fda.gov/media/136386/download

Official Journal of the Brazilian Association of Infection Control and Hospital Epidemiology

Journal of INFECTION CONTROL

ISSN 2316-5324 | Ano IX . Volume 9 . Número 2 . Abr/Jun . 2020

> ACESSE AQUI A REVISTA ONLINE

ARTIGO DE REVISÃO

Atendimento clínico odontológico durante covid-19: medidas de redução do risco de infecções

Dental clinical care during covid-19: measures to reduce the risk of infections

Atención clínica dental durante covid-19: medidas para reducir el riesgo de infecciones

Glayson Pereira Vitor[1]

[1]*Professor Adjunto, Curso de Odontologia, Universidade Salgado de Oliveira - Campus Belo Horizonte, BH, Brasil.*

Recebido em: *24/05/2020*
Aceito em: *07/06/2020*
Disponível online: *04/07/2020*

Autor correspondente:
Glayson Pereira Vitor
gvitorr@hotmail.com

RESUMO

Justificativa: Durante a pandemia da COVID-19 o risco de infecção no ambiente odontológico aumenta sendo necessário adequar os procedimentos padrão para controle de infecção. **Objetivo:** reunir informações acerca da adequação das diretrizes para um atendimento odontológico seguro durante a pandemia da Covid-19. **Métodos:** Revisão narrativa, com busca performada nas bases CAPES, MEDLINE, PubMed e Scholar Google. **Conteúdo e Conclusão:** O risco de infecção no ambiente odontológico tem como característica os patógenos que podem ser transmitidos entre profissionais e pacientes durante a prática clínica, seja inalação de microrganismos resultantes da produção de aerossol ou pelo contato direto com sangue e fluidos orais. Diante do surgimento do novo vírus - Covid-19 – decretado como pandemia e de alta transmissibilidade, podendo causar infecções respiratórias graves e um dos seus meios de contágio ser por contato próximo, várias diretrizes estão sendo propostas e ou intensificadas para o controle da infecção nos ambientes odontológicos devido os profissionais da Odontologia estarem expostos a um risco maior de infecção e de transmissibilidade, tendo em vista a forma de atendimento e a proximidade com o paciente. Portanto, os profissionais de Odontologia desempenham um papel importante na prevenção da transmissão da Covid-19 à medida que se adota procedimentos mais seguros e estratégicos durante o atendimento clínico.

Palavras Chave: *Biossegurança, Controle de Infecção, Odontologia, COVID-19*

ABSTRACT

Background: During the COVID-19 pandemic, the risk of infection in the dental environment increases and it is necessary to adapt the standard procedures for infection control. **Objective:** to gather information about the adequacy of guidelines for safe dental care during the Covid-19 pandemic. **Methods:** Narrative review, with search performed on the CAPES, MEDLINE, PubMed and Scholar Google databases. **Content and Conclusion:** The risk of infection in the dental environment is characterized by pathogens that can be transmitted between professionals and patients during clinical practice, whether inhalation of microorganisms resulting from aerosol production or by direct contact with blood and oral fluids. In view of the emergence of the new virus - Covid-19 - decreed as a pandemic and highly transmissible, it can cause serious respiratory infections and one of its means of contagion is by close contact, several guidelines are being proposed and or intensified for the control of infection in dental environments because dental professionals are exposed to a greater risk of infection and transmissibility, in view of the way of care and proximity to the patient. Therefore, dental professionals play an important role in preventing Covid-19 transmission as safer and more strategic procedures are adopted during clinical care.

Keywords: *Biosafety, Infection Control, Dentistry, COVID-19*

RESUMEN

Justificación: Durante la pandemia de COVID-19, aumenta el riesgo de infección en el entorno dental y es necesario adaptar los procedimientos estándar para el control de infecciones. **Objetivo:** Recopilar información sobre la idoneidad de las pautas para la atención dental segura durante la pandemia de Covid-19. **Métodos:** Revisión narrativa, con búsqueda realizada en las bases de datos CAPES, MEDLINE, PubMed y Scholar Google. **Contenido y conclusión:** El riesgo de infección en el entorno dental se caracteriza por agentes patógenos que pueden transmitirse entre profesionales y pacientes durante la práctica clínica, ya sea por inhalación de microorganismos resultantes de la producción de aerosoles o por contacto directo con sangre y fluidos orales. En vista de la aparición del nuevo virus, Covid-19, decretado como una pandemia y altamente transmisible, puede causar infecciones respiratorias graves y uno de sus medios de contagio es por contacto cercano, se proponen o intensifican varias pautas para el control de la infección en entornos dentales porque los profesionales dentales están expuestos a un mayor riesgo de infección y transmisibilidad, en vista de la forma de atención y la proximidad al paciente. Por lo tanto, los profesionales dentales juegan un papel importante en la prevención de la transmisión de Covid-19 a medida que se adoptan procedimientos más seguros y estratégicos durante la atención clínica.

Palabras clave: *Bioseguridad, Control de Infecciones, Odontología, COVID-19*

INTRODUÇÃO

A proliferação de gotículas e aerossóis constituem uma preocupação quando se fala em contaminação no ambiente odontológico, é complexo evitar a produção de grandes quantidades de aerossóis e gotículas que podem estar misturadas com a saliva do paciente e até sangue durante a prática clínica e ser um potencial foco de infecção, levando em consideração que a cavidade bucal é dos locais de maior concentração de microrganismos no indivíduo, tornando-a um ambiente de trabalho propício à exposição e aos riscos biológicos.[1-3]

Esse risco no ambiente odontológico tem como características os patógenos que podem ser transmitidos pela inalação de microrganismos que permanecem suspensos no ar, resultante de procedimentos que produzem aerossol, pelo contato direto com sangue, fluidos orais, contato da mucosa conjuntiva, nasal ou oral com gotículas contendo microrganismos gerados a partir de um indivíduo infectado e impulsionados a uma curta distância por tosse ou conversas sem máscara além do contato indireto com instrumentos contaminados e/ou superfícies do ambiente.[2,3]

Visto que ainda não há um método único de imunizar contra todas as doenças que os profissionais de Odontologia estão sujeitos na prática clínica, o ideal e seguir um conjunto de procedimentos tidos como padrão para o controle das infecções, ou seja, prevenir, interromper a transmissão e remover ou eliminar microrganismos potencialmente prejudiciais.[1]

Nesse sentindo, uma doença dita como emergente é a que mais preocupa e requer atualmente cuidados estratégicos adicionais no controle de infecção dentro do ambiente odontológico. De nome Coronavírus (COVID-19), essa doença movida por um vírus tem grande potencial de transmissibilidade e causa infecções respiratórias agudas.[3] A transmissão acontece de uma pessoa doente, assintomático ou não, para outra, através de contato, como por exemplo um simples aperto de mão, por gotículas de saliva, espirro, tosse, secreções e objetos ou superfícies contaminada.[3,4]

O ambiente clínico odontológico possui um risco de infecção alto e se não for seguidas, e adequar-se, as normas de biossegurança o processo de infecção cruzada pode acontecer com mais facilidade devido à comunicação face-a-face com pacientes e a exposição frequente a gotículas, aerossol e fluidos corporais, fontes de contaminação por microrganismos patológicos, inclusive COVID-19.[5]

Portanto, os profissionais de Odontologia desempenham um papel importante na prevenção da transmissão da Covid-19 à medida que se adota procedimentos mais seguros e estratégicos no controle de infecção.

MÉTODOS

Para atingir os objetivos do estudo foi realizado uma revisão narrativa, método que não precisa esgotar as fontes de informações, não aplica estratégias de busca sofisticadas e exaustivas. A seleção dos estudos e a interpretação das informações podem estar sujeitas à subjetividade dos autores. Para tanto, foi realizado uma busca na literatura selecionando estudos transversais, longitudinais e revisões sistemáticas, em português e inglês, indexados nas bases de dados do portal de periódico CAPES, MEDLINE, PubMed e Scholar Google. Utilizou os Descritores em Ciências da Saúde (DECS): "Biossegurança", "Controle de Infecção", "Odontologia", "COVID-19", vinculadas pelos operadores booleanos AND, OR. A busca de Notas Técnicas e diretrizes foi realizada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no Conselho Federal de Odontologia (CFO), Ministério da Saúde do Brasil e em outras agências internacionais de saúde. Tendo em vista a escassez dos estudos relacionado ao Covid-19, não houve exclusões de estudos como casos clínico e relato de caso, entretanto, artigos de opinião foram excluídos. Primeiro foi realizado uma triagem pelo título seguida de leitura dos resumos, após constatar relação com o tema e objetivo da revisão, os artigos foram vistos na íntegra por um único pesquisador.

CONTROLE DE INFECÇÃO E O ATENDIMENTO CLÍNICO ODONTOLÓGICO NO PERÍODO DE COVID-19

COVID-19 é uma doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, diagnosticada na cidade de Wuhan, Hubei província, China, e rapidamente se espalhou para outras províncias e de outros países. Apresenta um quadro clínico que varia de infecções assintomáticas a processos respiratórios graves.[4,5]

A maioria dos pacientes com COVID-19, aproximadamente 80%, podem ser assintomáticos e cerca de 20% dos casos podem requerer atendimento hospitalar por apresentarem dificuldade respiratória e desses casos aproximadamente 5% podem necessitar de suporte para o tratamento de insuficiência respiratória.[6,7]

O vírus que causa a COVID-19 é transmitido principalmente por meio de gotículas geradas quando uma pessoa infectada tosse, espirra ou exala. Essas gotículas são muito pesadas para permanecerem no ar e são rapidamente depositadas em pisos ou superfícies.[5] O indivíduo pode ser infectado ao inalar o vírus se estiver próximo de alguém que tenha COVID-19 ou ao tocar em uma superfície contaminada e, em seguida, passar as mãos nos olhos, no nariz ou na boca.[8]

Desse modo, os Dentistas estão entre os profissionais com maior risco de contágio levando em consideração trabalho clínico realizado a uma curta distância da face do paciente, produção contínua de aerossol,[9] o vírus COVID-19 se multiplicar nas glândulas salivares e o tempo que o vírus

sobrevive no ambiente e superfícies.[10] Diante disto, a aplicação de estratégias eficientes e eficazes para controle de infecção e prevenção da disseminação da COVID-19 no ambiente odontológico tem sido requerida.[5,9,10]

Logo, as medidas tem como objetivo o controle da infecção cruzada que é o soma de ações, tais como o uso de equipamentos de proteção individual (EPI), imunização, lavagem das mãos, limpeza e desinfecção de superfícies e materiais, esterilização do instrumental e o controle de adequado do lixo, portanto, está relacionada a um conjunto de procedimentos necessários para obter proteção e segurança dos indivíduos que circulam pelo consultório Odontológico, minimizando assim, o risco e a transmissão de agentes infecciosos nas relações que envolvam os atendimentos clínicos.[1,11,12]

Assim, procedimentos eletivo que não envolvem relatos de dor deveriam ser postergados durante o período de pandemia ficando restrito as demandas tidas como urgentes ou que merecem cuidados imediatos, tais como dor severa resultante de pulpite, abscesso, pericementite, pericoronarite, alveolite, abscesso ou infecção bacteriana localizada resultando em dor e edema, traumatismo dentário resultando em dor ou causando lesão em tecido mole, cimentação de peças protéticas definitivas se a provisória tiver sido perdida, quebrada ou causando irritação gengival, remoção de sutura, fratura de peça protética quando apresentar remanescente com bordas cortantes e periodontite aguda com presença de abscesso.[11]

Para tratamentos eletivos, a decisão clínica para o atendimento caberá ao Cirurgião Dentista que deverá observar a melhor evidência científica disponível, em sintonia com os anseios do paciente, baseado no conceito amplo de saúde, e quando for realizado observar todas as diretrizes de biossegurança em vigor e segui-las rigorosamente.[12]

Nos casos de atendimento de urgência ou eletivo, o contato inicial via telefone com paciente é de suma importância. Deve verificar a queixa do paciente e se é de fácil resolução, se pode ser acompanhado a distância, evitando-se assim consultas presencias desnecessárias.[5,10]

Caso não seja possível o acompanhamento remoto o atendimento clínico presencial deve seguir alguns cuidados para evitar a contaminação pela COVID-19 e de preferência com o apoio de equipe auxiliar, trabalho a quatro mãos,[13] uma vez que isso minimiza consideravelmente o risco de contaminação cruzada por fluidos oriundos dos pacientes, agiliza o atendimento e o processo de desinfecção além de diminuir a probabilidade de erros em biossegurança.[1,14]

É importante observar se o paciente os relatos e o estado clínico do pacientes, se ele não tem suspeita para COVID-19 e o tratamento é de urgência ou eletivo deve se prosseguir para o atendimento normalmente, observando as medidas de biossegurança, se o paciente está com suspeita para COVID-19, e requer tratamento de urgência, o ideal é fazer o atendimento dentro dos padrões de biossegurança orientar ao paciente o isolamento domiciliar e caso agrave os sintomas procurar serviço de saúde. Já o paciente com suspeita para COVID-19 e tratamento de urgência e/ou eletivo e sem condições para o tratamento, encaminhá-lo para unidade básica de saúde para avaliação e conduta.[11,13]

Deste modo, os cuidados com o atendimento presencial devem começar pelo preenchimento da anamnese que se possível dever ser feita por meio eletrônico de fácil desinfecção.[12] Deve reunir através da anamnese o máximo de informações sobre o paciente, feita perguntas para avaliar a presença de sintomas COVID-19 e aferir a exposição prévia a situações de risco, como histórico de viagens para áreas de maior contaminação e contato com indivíduos doente, avaliação anterior do risco COVID-19 e a medição da temperatura corporal usando um termômetro sem contato também deve ser realizado.[12,14]

A sala de espera precisa estar preparada para receber os pacientes, o ideal é que nesse momento de pandemia seja removido todos os enfeites, revistas, brinquedos, plantas e objetos, com o propósito de evitar a contaminação cruzada e facilitar a desinfecção local.[12] Material preventivo deve ser disponibilizado ou integrado as práticas de biossegurança, tais como máscara cirúrgica ou EPI completo para a equipe de atendimento, instalação de tapete saneante na porta de entrada, informativos sobre higiene de mãos e a etiqueta respiratória além de álcool em gel, lenços de papel, lixeira com pedal e se possível prover de condições para higiene simples das mãos e rosto como lavatório com dispensador de sabonete líquido, papel toalha e lixeira com tampa e abertura sem contato manual.[15]

O ambiente odontológico deve se manter ventilado, de preferência natural, a estrutura de ar condicionado estar com a manutenção química regular, uso de filtro HEPA e até mesmo uso de exaustores de ar.[18] O ambiente necessita ser desinfetado antes e após atendimento odontológico, usando luvas grossas e com álcool isopropílico a 70% ou Hipoclorito de sódio a 0,1 % ou ácido peracético ou quaternário de amônio 7-9%, sempre observando as instruções do fabricante.[16,17]

É importante nesse momento evitar aglomerações na sala de espera, se vários pacientes comparecerem ao mesmo tempo para atendimento o ideal é acomodá-los em ambientes diferentes. Se não for possível, proporcionar espaçamento de no mínimo dois metros entre as pessoas.[12]

O protocolo de higiene das mãos pelo profissional deve ser respeitado, a higienização das mãos deve ser com água e sabão ou fricção com álcool a 70% em gel, na ausência de sujidade visível e realizada antes do primeiro contato com o paciente, antes de qualquer intervenção odontológica e após exposição das mãos a fluidos biológicos, após contato com o paciente e após contato com superfícies próximas ao paciente.[14,15] Durante a retirada dos EPI, a higiene das mãos deve ser realizada em três momentos, após a remoção de luvas, após a retirada dos óculos de proteção e da máscara PFF2/N95.[18]

Recomenda-se, durante todos os procedimentos, o uso do EPI colocados obedecendo uma ordem de paramentação, máscara PFF2/N95, óculos de proteção, gorro, protetor facial, avental impermeável descartável gramatura mínima de 40 e luvas.[14] Compõe-se ainda ao EPI, o uso de sapatos fechados de uso exclusivo para o ambiente de trabalho. A remoção da paramentação deve ser cuidadosa para evitar a contaminação pessoal e de superfícies, e acontecer após cada atendimento, primeiramente retira-se as luvas seguida do avental impermeável descartável, protetor facial, gorro descartável, óculos de proteção e máscara PFF2/N95 pelas alças.[18,19]

A desparamentação, se possível, deve acontecer fora da sala de atendimento clínico e o descarte de todos os EPIs de uso único na lixeira de resíduos infectantes. Não se deve reaproveitar os aventais e luvas sendo utilizados um para cada paciente.[12] A máscara PFF2/N95, levando em consideração a escassez do material, sugere-se que troca seja entre cada atendimento ou a cada 3 a 4 horas de uso ou ainda quando apresentar perda de sua eficiência filtrativa, tais como umidade, dificuldade de respiração, sujividade aparente e tirantes frouxos.[16,18] O protetor facial e os óculos de proteção precisam ser lavados e desinfetados com desinfetante de nível intermediário como hipoclorito a 1%, álcool isopropílico ou etílico a 70%, conforme recomendação do fabricante.[16]

Nas superfícies passiveis de toque durante o atendimento utiliza-se barreiras impermeáveis como PVC e/ou sacos plásticos e usar sobre luvas quando tocar materiais ou superfícies não protegidas.[2] Após cada atendimento remover e descartar as barreiras na lixeira para resíduos infectantes; realize a de-

sinfecção de nível intermediário, álcool etílico 70%, e coloque novas barreiras.[6,7]

Por fim, o instrumental deve estar estéril, inclusive as peças de mão, e para tentar reduzir a produção de aerossóis contaminados, sugere-se o uso de enxaguantes pelo paciente antes do atendimento com peróxido de hidrogênio a 1% ou povidona a 0,2%; a clorexidina 0,12% ainda não possui eficácia comprovada para COVID-19.[18,19,21] O uso de dique de borracha em procedimentos de Dentística e Endodontia também deve ser preconizado bem como evitar o uso de ultrassom e sistemas rotatórios dando preferência para procedimentos manuais com uso de curetas e escavadores.[21] Portanto, procedimentos necessários e eficazes no controle de infecção cruzada em ambientes odontológicos que visam a autoproteção do profissional e seus pacientes.

CONSIDERAÇÕES

Seguir as diretrizes de controle de infecção **é** importante para um atendimento odontológico protegido e ainda manter a saúde da equipe profissional e do paciente. Diante da Covid-19, novas diretrizes estão sendo preconizadas para diminuir o risco de transmissibilidade do vírus no ambiente odontológico e em consideração que os profissionais de Odontologia desempenham um papel importante nesse processo. Na medida que se conhece o novo vírus, processos para a prevenção e controle da doença requerem otimizações e melhorias mais detalhadas. Os valores de risco no ambiente odontológico ainda precisam de mais estudos de forma a permitir uma prática mais segura e de resultados efetivos ao controle de infecção.

REFERÊNCIAS

1. *Bezerra ALD, Sousa MNA, Feitosa ANA, Assis EV, Barros CMB, Carolino ECA. Biossegurança na odontologia. ABCS Health Sci 2014;39(1):29-33.*
2. *Barbieri AA, Feitosa F, Ramos CJ., Teixeira SC.Biosafety measures in dental practice: Literature Review.Braz Dent Sci 2019;22(1):9-16.*
3. *Oliveira RHG, Almeida T F. Riscos Biológicos em Odontologia: uma revisão da literatura. Revista Bahiana de Odontologia 2015;6(1):34-46.*
4. *Munster VJ, Koopmans M, van Doremalen N, et al. A Novel Coronavirus Emerging in China - Key Questions for Impact Assessment. N Engl J Med 2020;382:692-4.*
5. *Peng, X.; Chu X.; Li Y. et al. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. Int J Oral Sci 2020;12(1):9.*
6. *Martins-Chaves RR, Gomes CC, Gomez RS. Immunocompromised patients andcoronavirus disease 2019: a review and recommendations for dental health care. Braz. Oral Res 2020;34:e048.*
7. *Chen, N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet 2020;(20):11-7.*
8. *Wang, C., Horby, P. W., Hayden, F. G. & Gao, G. F. A novel coronavirus outbreak of global health concern. Lancet 2020;395:470–473.*
9. *Harrel SK, Molinari J. Aerosols and splatter in dentistry: a brief review of the literature and infection control implications. J Am Dent Assoc 2004;135:429-37.*
10. *Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. J Hosp Infect 2020;104(3):246-251.*
11. *Li ZY, Meng LY. Prevention and control of new coronavirus infection in oral diagnosis and treatment[J]. Chin J Stomatol 2020;55(4):217-22.*
12. *SILVA GS et al. Conhecimento e utilização de medidas de precaução-padrão por profissionais de saúde. Esc. Anna Nery 2012;16(1):103-110.*
13. *Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência de Vigilância eMonitoramento em Serviços de Saúde. Gerência Geral de Tecnologia em Serviços de Saúde. Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA nº 04/2020. Orientações para serviços de saúde: medidas de prevenção e controle que devem ser adotadas durante a assistência aos casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo novo Coronavírus (SARS-CoV-2). Brasília. 2020. 53p.*
14. *Huang, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395:497–506.*
15. *Frieden TR, Lee CT. Identifying and interrupting superspreading events—implications for control of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Emerg Infect Dis 2020;26(6):1059-1066.*
16. *Gorbalenya, A. E. et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. bioRxiv 2020;2(7):1-15*
17. *World Health Organization. 2020. Rational use of personal protective equipment for coronavirus disease (COVID-19): interim guidance, 27 February 2020. World Health Organization.*
18. *Kohn, W. G.; Collins, A. S.; Cleveland, J. L., et al: Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for infection control in dental health-care settings–2003. MMWR Recomm Rep 2003;52(17):20.*
19. *Meng, L. Hua, F.; Bian, Z. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Emerging and Future Challenges for Dental and Oral Medicine. J Dent Res 2020May;99(5):481-487.*
20. *Zhang, W.; Jiang, X. Measures and suggestions for the prevention and control of thenovelcoronavirus in dental institutions. Front Oral Maxillofac Med 2020;2:4.*
21. *Eggers M, Eickmann M, Zorn J. Rapid and EffectiveVirucidal Activity of Povidone-Iodine Products Against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERSCoV) and Modified Vaccinia Virus Ankara (MVA). Infect Dis Ther 2015;4:491-501.*

Official Journal of the Brazilian Association of Infection Control and Hospital Epidemiology

Journal of INFECTION CONTROL

ISSN 2316-5324 | Ano IX . Volume 9 . Número 2 . Abr/Jun . 2020

> ACESSE AQUI A REVISTA ONLINE

ARTIGO DE REVISÃO

Testes sorológicos para COVID-19: Interpretação e aplicações práticas

Serological tests for COVID-19: Interpretation and practical applications

Pruebas serológicas para COVID-19: interpretación y aplicaciones prácticas

Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias,[1,2] Marcelo Carneiro,[1] Lessandra Michelin,[2] Claudia Fernanda de Lacerda Vidal,[1] Lucianna Auxi Teixeira Josino da Costa,[1] Carlos Eduardo dos Santos Ferreira,[3] Eliane Aparecida Rosseto-Welter,[3] Rodrigo Schrage Lins,[2] Renato Kfouri,[4] Silvia Figueiredo Costa,[5] Clóvis Arns da Cunha,[2] Alberto Chebabo,[2] Jaime Luis Lopes Rocha,[2] Luiz Carlos Von Bahten,[6] Leonardo Emílio da Silva,[6] Ricardo V. Cohen,[6] José A. Moura-Neto,[7] Marcelo Mazza do Nascimento,[7] Alexandre Ferreira Oliveira,[8] Heber Salvador de Castro Ribeiro,[8] Reitan Ribeiro,[8] Cláudia Maria Dantas de Maio Carrilho.[2]

[1] *Associação Brasileira dos Profissionais em Controle de Infecções e Epidemiologia Hospitalar (ABIH)*
[2] *Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI)*
[3] *Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial (SBPC/ML)*
[4] *Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP)*
[5] *Instituto de Medicina Tropical/Universidade de São Paulo (IMT-USP)*
[6] *Colégio Brasileiro de Cirurgiões (CBC)*
[7] *Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN)*
[8] *Sociedade Brasileira de Cirurgia Oncológica (SBCO)*

Recebido em: *14/06/2020*
Aceito em: *16/06/2020*
Disponível online: *17/06/2020*

Autor correspondente:
Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias
carvalhohdias@gmail.com

RESUMO EXECUTIVO

- ***A resposta imune à infecção por SARS-CoV-2 combina uma defesa inata reduzida com uma exuberante produção de citocinas. Injúria endotelial grave, trombose e microangiopatia são exemplos de danos causados pela infecção por SARS-CoV-2.***
- ***Anticorpos contra os antígenos do SARS-CoV-2 IgG, IgM e IgA e totais podem ser detectados em sangue total, soro ou plasma por testes convencionais (ensaios imunoenzimáticos ou quimioluminescência) ou testes rápidos imunocromatográficos.***
- ***A acurácia dos testes sorológicos varia por metodologia, antígeno empregado e momento da coleta (idealmente após 10º dia para IgM IgA e anticorpos totais e, após 15° dia, para IgG).***
- ***Reações cruzadas são descritas com outros coronavírus, Zika, Dengue e Fator Reumatóide. Há pouca evidência de reação cruzada com anticorpos vacinais.***
- ***Testes sorológicos para SARS-CoV-2 podem ser usados como exame complementar para diagnóstico de infecção prévia ou recente por COVID-19 especialmente quando a infecção viral está em via aérea baixa e o RT-PCR pode ser negativo em secreção de oronasorofaringe.***

- ***Testes sorológicos para SARS-CoV-2 também podem ser indicados para estudos populacionais, porém deve-se ter atenção quanto à validação e acurácia dos testes utilizados, bem como seleção da amostra e interpretação de resultados.***
- ***O período médio de janela imunológica é 7-10 dias. Após 30 dias da infecção, espera-se que 100% dos pacientes possuam anticorpos totais ou IgG detectáveis.***
- ***Testes sorológicos para SARS-CoV-2 não estão indicados para pré-operatório de cirurgia eletiva e também não devem ser utilizados na identificação e controle de surtos entre profissionais de saúde, por não indicarem período de infectividade ou transmissibilidade da doença.***
- ***Testes sorológicos não devem ser utilizados isoladamente para indicar ou retirar o paciente das precauções respiratórias. Os critérios para retirada do paciente com doença confirmada por COVID-19 das precauções respiratórias, quando indicado, devem incluir análise de sintomas e/ou teste de RT-PCR para SARS-CoV-2.***

INTRODUÇÃO

Dr. Marcelo Carneiro - RS (ABIH)
Dra. Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias - PR (ABIH)

A pandemia COVID-19 é uma emergência mundial. Os primeiros casos ocorreram em dezembro de 2019 na China e muitos diagnósticos de infecção por SARS-CoV-2 foram relatados globalmente desde então.[1,2]

Devido à rápida evolução da pandemia, o entendimento imunológico relacionado à resposta viral ainda não está completamente esclarecido. Esse conhecimento é de alta relevância para a compreensão sobre a resposta imune e patogênese da infecção por SARS-CoV-2,[3] bem como para definição de futuras medidas de controle da pandemia e distanciamento social,[4] além de procurar estabelecer se existe alguma imunidade reativa cruzada entre SARS-CoV-2 e circulação sazonal de outros coronavírus.

De acordo com o Centro de Controle de Doenças Americano (CDC-USA), os resultados de testes sorológicos não devem ser usados como base única para diagnosticar, excluir ou informar o *status* de infecções por SARS-CoV-2. Ainda, segundo o órgão regulador de administração de medicamentos e alimentos dos Estados Unidos (U.S. Food and Drug Administration - FDA), profissionais de saúde devem utilizar testes sorológicos com o objetivo de detectar anticorpos para SARS-CoV-2 e auxiliar na identificação de pessoas que foram expostas ao vírus ou que tenham se recuperado de uma infecção por COVID-19.[5]

Estudos sugerem que a maioria dos pacientes desenvolvem anticorpos apenas na segunda semana depois do início dos sintomas.[6] Isso significa que o diagnóstico de COVID-19 baseado na detecção de anticorpos só será possível em uma fase de recuperação, quando muitas oportunidades clínicas de intervenção e interrupção da transmissão da doença são perdidas. Dessa forma, baseado nos dados existentes até o momento, a Organização Mundial da Saúde (OMS) não recomenda o uso de testes rápidos sorológicos na prática clínica, mas encoraja a continuidade do trabalho em identificar sua utilidade em estudos de vigilância epidemiológica.[7]

Por outro lado, o Ministério da Saúde brasileiro considera a utilização de testes sorológicos como um dos critérios laboratoriais para a confirmação da doença por COVID-19 em pacientes com Síndrome Gripal (SG) ou Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) se tiverem IgM ou IgG positivo, desde que coletado após o sétimo dia de sintomas.[8] No entanto, o mesmo documento adverte que o teste deve ser usado como uma ferramenta de auxílio para o diagnóstico da COVID-19 e seu resultado deve ser interpretado por um médico com a utilização de outros dados clínicos e exames laboratoriais confirmatórios.[8]

Dessa forma, considerando a necessidade de melhor compreensão sobre a interpretação e aplicação de testes sorológicos para COVID-19, esta revisão pretende apontar os principais conhecimentos técnicos, bem como suas aplicações práticas, para que os profissionais médicos e epidemiologistas possam fazer uso dessa ferramenta diagnóstica da melhor maneira possível durante a pandemia.

IMUNOPATOGENICIDADE DA COVID-19

Dra. Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias - PR (ABIH)
Dra. Claudia Fernanda de Lacerda Vidal - PE (ABIH)

- ***A resposta imune à infecção por SARS-CoV-2 combina uma defesa inata reduzida com uma exuberante produção de citocinas.***
- ***Injúria endotelial grave, trombose e microangiopatia são exemplos de danos causados pela infecção por SARS-CoV-2.***

Existe uma lacuna científica sobre como o sistema imune responde à infecção por SARS-CoV-2, pois o conhecimento sobre esta doença ainda está sendo produzido à medida que a pandemia evolui. Os modelos animais de infecção celular por SARS-CoV-2, em adição ao estudo do perfil sérico de pacientes com COVID-19, têm demonstrado uma defesa inata reduzida combinada com uma produção exuberante de citocinas.[9]

A resposta imune é essencial para controlar e eliminar a infecção por coronavírus, entretanto, uma resposta desregulada pode resultar em danos celulares mais graves. A imunidade inata é responsável por inibir a replicação viral, promover o *clearance* viral, induzir reparo tecidual e desencadear uma provável resposta imune prolongada contra o vírus.[10]

Uma resposta inata efetiva contra uma infecção viral depende da resposta do Interferon Tipo I, desencadeando uma cascata que culmina com o controle da replicação viral e indução da resposta imune adaptativa efetiva.[11]

As células infectadas pelo vírus SARS-CoV-2 podem escapar do Interferon I resultando em replicação viral não controlada. A resposta celular à infecção pelo SARS-CoV-2 também pode ser inapropriada, pelas citocinas elevadas e alta expressão de IL-6.[9]

A expressão de genes pró-inflamatórios, especialmente as quimiocinas, são marcadamente elevadas nos casos de COVID-19 em comparação com casos de pneumonia comunitária ou em controles saudáveis, sugerindo que SARS-CoV-2 pode levar a uma hiper citoquinemia. [12]

A intensa resposta inflamatória sistêmica à infecção pelo SARS-CoV-2 possui características que lembram uma "tempestade" de citocinas, como já referido, também denominada Síndrome de Ativação Macrofágica (MAS, do inglês "*macrophage activation syndrome*"). Esta cursa com concentrações de marcadores inflamatórios e ferritina elevados, resultando em ativação local das células endoteliais vasculares pulmonares, disfunção da microvasculatura, expressão do fator tissular ativado, infiltração por macrófagos e neutrófilos ativados, amplificando a ativação da cascata de coagulação, sendo progressivamente exacerbada pelo desenvolvimento de hipóxia local, estabelecendo um ciclo tromboinflamatório.[13]

Toda essa resposta alterada é expressada em dano

tecidual. Em um exame de autópsia pulmonar utilizando imunohistoquímica de 7 pacientes que faleceram de COVID-19, o padrão encontrado foi dano alveolar difuso e infiltração perivascular por células T. Ainda foram observadas características vasculares distintas, consistindo em injúria endotelial severa associada a presença do vírus intracelular e membranas celulares rompidas. A análise histológica demonstrou trombose e microangiopatia disseminada, sendo que microtrombos capilares foram 9 vezes mais prevalentes em COVID-19 do que em influenza H1N1.[14]

O modelo proposto por McGonagle et al (2020), para explicar os mecanismos imunes associados à coagulopatia intravascular pulmonar, resume as principais características na figura 1.[13]

Fatores imunes implicados na coagulopatia intravascular pulmonar
• Dano alveolar difuso e inflamação
• Inflamação intersticial difusa
• Ativação extensiva dos macrófagos pulmonares (MAS-like)
• Desregulação da resposta imune inata pulmonar (receptor ACE2 *downregulation*)
• Resposta imune adaptativa a COVID-19
• Ativação da imunidade inata com idades mais avançadas
• Modificações da cascata da coagulação de acordo com a idade
• Ventilação mecânica forçando moléculas imunoestimulatórias virais para a microvasculatura, aumentando a propensão para imuno trombose.

MAS Macrophage activation syndrome; ACE2 angiotensin-converting enzyme 2, COVID-19 Coronavirus disease 2019. Fonte: (13)

Figura 1. Fatores imunes na coagulopatia intravascular disseminada.

Diante das limitações sobre o conhecimento da imunopatogênese da infecção pelo SARS-CoV-2, a resposta imune induzida para proteção dos indivíduos contra re-exposições ao vírus necessita de mais evidências.

Um modelo de infecção experimental (macacos Rhesus) demonstrou "clusters" multifocais de infecção SARS-CoV-2 em pneumócitos alveolares e células ciliadas epiteliais brônquicas, com intenso infiltrado inflamatório de polimorfonucleares, macrófagos positivos CD68 e CD163, linfócitos TCD4+ e CD8+ e superregulação do gene MX1-interferon-1, o que denota resposta imune celular e humoral, inclusive com proteção contra reinfecção por SARS-CoV-2. No entanto, baixos níveis residuais do mRNA subgenômico em swab nasal em alguns animais, e resposta imune anamnéstica em todos os macacos seguindo a re-exposição ao vírus sugere que a proteção foi mediada por controle imunológico e induziu a produção de anticorpos neutralizantes, embora a relativa importância desse achado, de outros anticorpos funcionais, das imunidades celular e inata para proteção contra SARS-CoV-2 precisam ser melhor determinados.[15]

TESTES SOROLÓGICOS

Dr. Carlos Eduardo dos Santos Ferreira - SP (SBPC/ML)
Dra. Eliane Aparecida Rosseto-Welter - SP (SBPC/ML)
Dra. Claudia Fernanda de Lacerda Vidal - PE (ABIH)
Dra. Lessandra Michelin - RS (SBI)
Dr. Alberto Chebabo – RJ (SBI)

- ***Anticorpos contra os antígenos do SARS-CoV-2 IgG, IgM e IgA e totais podem ser detectados em sangue total, soro ou plasma por testes convencionais (ensaios imunoenzimáticos ou quimioluminescência) ou testes rápidos imunocromatográficos.***
- ***A acurácia dos testes sorológicos varia por metodologia, antígeno empregado e momento da coleta (idealmente após 10º dia para IgM IgA e anticorpos totais e, após 15° dia, para IgG).***

O teste padrão ouro para o diagnóstico da COVID-19 é o RT-PCR. Contudo na indisponibilidade do RT- PCR e, em algumas circunstâncias, a COVID-19 pode ser identificada indiretamente pela mensuração da resposta imune do hospedeiro à infecção pelo vírus SARS-CoV-2 pelos testes sorológicos.

Diferentemente dos métodos de biologia molecular, para o desenvolvimento de testes imunológicos os fabricantes precisam obter antígenos virais ou recombinantes, avaliar em testes preliminares se os antígenos purificados são de fato imunogênicos e específicos.

Os principais antígenos imunogênicos utilizados pelos fabricantes são os antígenos da nucleoproteína (NC) e os antígenos do *spike,* proteína de fixação do hospedeiro.[16]

À semelhança do SARS-CoV-1, a proteína S do SARS-CoV-2 liga-se à superfície celular por meio dos receptores conversores de angiotesina-2 (ACE2). Anticorpos neutralizantes parecem ser predominantemente dirigidos para a proteína S, enquanto a proteína NC tem papel crucial na replicação viral e induz produção de anticorpos mais cedo. Os testes que detectam anticorpos contra N costumam ser mais sensíveis e aqueles com detecção de anticorpos contra receptor da proteína S (RBD-S), testes mais específicos e possivelmente mais neutralizantes.[17]

Os exames sorológicos disponíveis para diagnóstico da COVID-19 se baseiam na ligação de antígenos aos anticorpos, com versões que podem detectar os anticorpos ou os antígenos virais. Aqueles que identificam os antígenos virais na secreção nasal, principalmente por imunocromatografia, ainda requerem melhorias técnicas para aumentar a sensibilidade analítica, no uso do diagnóstico laboratorial. Estes testes podem ter mais resultados falso-negativos, quando comparados com a pesquisa do vírus pelo método de RT-PCR.[18,19]

Os métodos convencionais, disponíveis no Brasil até o presente momento, são pesquisa de IgG e IgM por quimioluminescência e IgG e IgA por ELISA. Mais recentemente estão disponíveis metodologias que detectam anticorpos totais ou apenas IgG por eletroquimioluminescência. A acurácia destes testes pode variar não só pelo método e tipo de antígeno empregado na reação, mas também pelo tempo de coleta do início dos sintomas (idealmente após 10º dia para IgM e IgA e após 15º dia para IgG).[20]

As versões que detectam anticorpos contra os antígenos do SARS-CoV 2 podem ser das classes IgG, IgM, IgA ou Anticorpos Totais (IgG + IgM), em materiais de amostras de sangue total, soro ou plasma do paciente.[16] Estes testes sorológicos para COVID-19 podem ser divididos em dois tipos:

- **testes rápidos** que utilizam a metodologia imunocromatográfica.
- **testes sorológicos** realizados por técnicas convencionais de ensaios imunoenzimáticos (ELISA-*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) por detecção em plataformas de quimioluminescência (CLIA) ou eletroquimioluminescência (EIA);

Existem algumas diferenças entre os testes sorológicos rápidos e convencionais. Além das metodológicas, os testes sorológicos rápidos para pesquisa de Anticorpos IgG e IgM e

totais tem a vantagem de serem liberados em menor tempo (20 minutos aproximadamente) e realizados na própria unidade de coleta, farmácias, clínicas habilitadas e nos laboratórios clínicos. Já os testes sorológicos convencionais, realizados apenas em laboratórios clínicos, identificam anticorpos IgG, IgM, IgA e totais de forma qualitativa ou semi-quantitativa, sendo mais controlados e menos subjetivos, com um prazo de liberação de 24h a partir do momento que a amostra chega ao laboratório. Estes testes permitem o acompanhamento do paciente para reavaliação de possível viragem sorológica dos anticorpos da classe IgG ou aumento do título do mesmo, quando os resultados estão muito próximos do ponto de corte, na primeira coleta.[21]

Os testes rápidos possuem desempenhos melhores quando são utilizados em amostras de soro ou plasma, quando comparados com amostras de sangue total ou capilar, principalmente quanto à sensibilidade diagnóstica.[22] Por isto, alguns laboratórios têm recomendado em suas rotinas que as amostras de sangue sejam colhidas, centrifugadas (utilização do soro) e enviadas para processamento na área técnica laboratorial. Ainda assim, o desempenho de alguns testes rápidos mesmo em amostras de soro, tem apresentado variações na sensibilidade e especificidade quando comparado com as informações geradas pela bula pelo fabricante.[23]

Com a demanda aquecida para o diagnóstico da COVID-19 diferentes fabricantes pelo mundo desenvolveram algumas destas metodologias com diferentes tipos de antígenos (epítopos proteicos do arcabouço viral) e cada qual com o seu desempenho na identificação dos anticorpos. Outros fatores conhecidos podem interferir no desempenho dos testes rápidos, entre eles: o volume de amostra utilizada, temperatura e a umidade do local do processamento da amostra.[24]

Além disso, é preciso submeter os novos testes a ensaios que forneçam parâmetros diagnósticos como: sensibilidade, especificidade, valor preditivo negativo e valor preditivo positivo. Assim, fabricantes diferentes, podem oferecer acurácia distintas para o mesmo tipo de teste. Além das variações inerentes às características dos ensaios, está o perfil de prevalência em diferentes populações. Todos estes fatores podem influenciar diretamente nos valores preditivos positivos e negativos dos resultados que precisam ser interpretados pelos médicos solicitantes.[16,25]

RT- LAMP SARS-CoV-2

Dra. Silvia Figueiredo Costa - SP (IMT- USP)
Dra. Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias - PR (ABIH)

- ***Loop-mediated Isothermal Amplification (LAMP) é um método rápido, sensível e eficaz de amplificação de ácido nucleico cujo resultado é visual (colorimétrico) o que possibilita o seu uso a beira leito.***
- ***Até o momento os estudos que utilizaram a metodologia RT-LAMP no diagnóstico de COVID-19 avaliaram casuísticas pequenas, no entanto o método é promissor e apresentou concordância de 95% com a RT-PCR em um estudo.***

A amplificação isotérmica mediada por loop, em inglês *Loop-mediated Isothermal Amplification* (LAMP) foi desenvolvida por Notomi et al. em 2000. É um método rápido, sensível e eficaz de amplificação de ácido nucleico cujo resultado é visual o que possibilita o uso a beira leito e na atenção primária.

A reação pode ser realizada em uma única condição térmica, isso devido a utilização da DNA polimerase Bst, isolada da bactéria *Bacillus stearothermophilus*, a qual tem alta atividade de deslocamento.

LAMP é um método de amplificação altamente exponencial que amplifica o DNA alvo em quantidades de 10^9-10^{10} vezes entre 45 e 60 minutos a 60-65°C usando quatro a seis *primers* específicos para reconhecer seis a oito sequências do gene alvo.[26]

Baek et al (2020) desenvolveram um ensaio de RT-LAMP para detectar SARS-CoV-2. Os conjuntos de primer para o ensaio transcriptase reversa LAMP (RT-LAMP) foram sintetizados para amplificar o gene do nucleocapsídeo do RNA viral (proteína N), e exibiram um limite de detecção de 102 cópias de RNA próximo à do qRT-PCR. O ensaio exibiu um período de detecção rápida de 30 minutos combinado com a visualização colorimétrica. Foram avaliadas 154 amostras de *swab* nasal das quais 14 eram de pacientes com COVID-19. O teste não apresentou reação cruzada com outros coronavírus, como HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 e MERS-CoV, bem como vírus da Influenza (H1N1pdm, H3N2, H5N1, H5N6, H5N8 e H7N9), e outros vírus respiratórios. Entretanto, 2 amostras negativas por RT-PCR para SARS-CoV-2 foram positivas pelo RT-LAMP.[27]

Um outro estudo conduzido por Yan et al. (2020), desenvolveu um ensaio de RT-LAMP para detectar SARS-CoV-2. Cinco conjuntos de *primers* que amplificam o gene *orf1ab* e o gene *spike* foram usados. A sensibilidade e a especificidade do método RT-LAMP foram avaliadas utilizando-se 130 amostras de *swab* nasal e lavado broncoalveloar de pacientes com infecção clinicamente suspeita de SARS-CoV-2. Entre eles, 58 foram confirmados como positivos e 72 negativos por RT-LAMP. A sensibilidade foi de 100% (IC95% 92,3% e 100%) e a especificidade de 100% (IC95% 93,7% e 100%) comparado com a RT-PCR. Este ensaio detectou o SARS-CoV-2 em um tempo médio de 26,28 +/- 4,48 min e os resultados podem ser identificados por observação visual.[28]

Dois estudos com um número pequeno de pacientes com COVID-19 avaliou a identificacao do vírus pela metodologia RT-LAMP usando variados especimens clinicos incluindo saliva. A concordancia do RT-LAMP com a RT-PCR foi de 95%.[29,30]

SARS-CoV-2 EM SALIVA

Dra. Silvia Figueiredo Costa - SP (IMT- USP)
Dra. Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias - PR (ABIH)

- ***Amostra de saliva pode ser considerada no diagnóstico de COVID-19.***
- ***A positividade da RT-PCR para identificação do vírus SARS-CoV-2 na saliva varia de 78% a 84,2%.***

O uso da saliva para diagnóstico complementar da COVID-19 tem sido considerado, uma vez que contém vírus vivo (SARS-CoV-2), a partir do conteúdo do trato respiratório inferior, nasofaringe e glândulas salivares (a infecção da glândula salivar ocorre no início da infecção para os coronavírus).

Diferente de outros coronavírus, alta carga viral SARS-CoV-2 tem sido detectada na primeira semana após o início dos sintomas, o que aponta para a saliva como importante fonte de transmissão.[31]

Até o momento os estudos mostraram que a positividade da RT-PCR para identificação do vírus SARS-CoV-2 na saliva varia de 78% a 84,2%. Pasomsub et al. (2020) avaliaram 200 pares de amostras de saliva e de *swab* de orofaringe de pacientes com COVID-19. A sensibilidade e especificidade da RT-PCR para identificar o SARS-CoV-2 na amostra de saliva foram 84,2% (IC95% 60,4%-96,6%) e 98,9% (IC95% 96,1%-99,9%)

respectivamente.[32]

A proporção de positividade da RT-PCR na saliva foi de 78% quando comparado com o *swab* nasal (100%), em estudo que avaliou pacientes internados em enfermarias e em unidades de terapia intensiva.[33]

Por outro lado, em uma série de casos de 12 pacientes com COVID-19, 11 pacientes apresentaram saliva positiva para SARS-CoV-2 por RT-PCR.[34]

REAÇÕES CRUZADAS DE TESTES SOROLÓGICOS PARA COVID-19

Dr. Rodrigo Schrage Lins - RJ (SBI)
Dra. Lessandra Michelin - RS (SBI)
Dr. Renato Kfouri - SP (SBP)

- ***Reações cruzadas são descritas com outros coronavírus, Zika, Dengue e Fator Reumatóide***
- ***Há pouca evidência de reação cruzada com anticorpos vacinais***

Reações cruzadas sorológicas foram observadas anteriormente entre SARS-CoV e SARS-CoV-2, ou outros coronavírus.[20]

Infecção prévia por SARS-CoV é uma causa possível de resultado falso positivo em exame sorológico para SARS-CoV-2 devido a uma grande similaridade estrutural da glicoproteína S (do inglês *spike glycoprotein*), presente na superfície dos coronavírus.[35]

Há relatos de reações cruzadas com Zika (36) e dois casos de falso positivo de sorologias para COVID-19 que tiveram diagnóstico de Dengue.[37,38]

Há pouca evidência de reação cruzada com anticorpos vacinais. Anticorpos de ligação e neutralização, e respostas de células T induzidas por vacinações de rotina na infância não reagiram de maneira cruzada com SARS-CoV-1 em camundongos inoculados experimentalmente.[39]

É possível que pacientes vacinados para influenza tenham resultado falso positivo na detecção de anticorpos de fase aguda contra o SARS-CoV2.[40] Nas informações técnicas de testes sorológicos de um laboratório foram testadas 40 amostras de pacientes recentemente vacinados para influenza (amostras de uma soroteca pré COVID-19). São descritas amostras falso positivas em uma minoria dos testes de IgA (especificidade 97,5%), mas não de IgG (especificidade 100%).[41]

Recente estudo de Wang e cols. demonstrou que a presença de fator reumatoide é fator importante de interferência em resultados falso positivos para detecção de IgM para SARS-CoV-2.[42] Casos de sorologias falso positivas em pacientes com doença autoimune também já foram descritas na literatura para SARS-CoV-1.[43]

JANELA IMUNOLÓGICA DO SARS-CoV-2

Dr. Carlos Eduardo dos Santos Ferreira - SP (SBPC/ML)
Dra. Eliane Aparecida Rosseto-Welter - SP (SBPC/ML)
Dra. Lessandra Michelin - RS (SBI)
Dr. Rodrigo Schrage Lins - RJ (SBI)

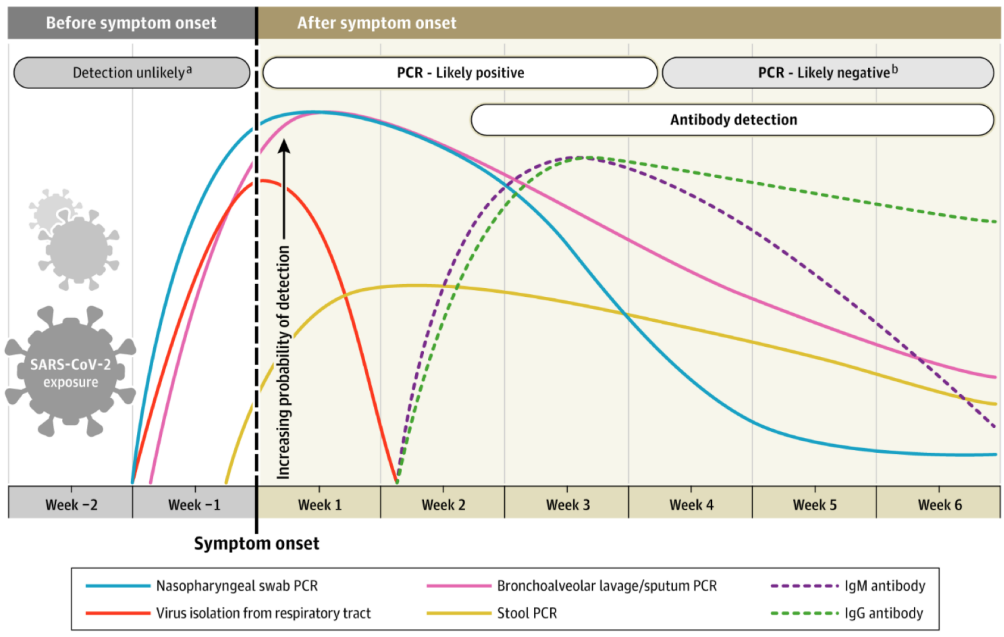
- ***O período médio de janela imunológica é 7-10 dias***
- ***Após 30 dias da infecção, espera-se que 100% dos pacientes possuam anticorpos totais ou IgG detectáveis***

Classicamente, frente à exposição viral, o hospedeiro inicia a resposta imune e a produção dos anticorpos contra o SARS-CoV-2, determinando manifestações clínicas ou não. Esta produção depende de vários fatores, entre eles: concentração viral, genótipo viral, imunidade e genética do hospedeiro.

O intervalo entre a exposição viral e a capacidade dos testes em identificar os anticorpos é a chamada janela imunológica. Para a COVID-19 o período médio é de 7 a 10 dias, mas pode variar para períodos mais curtos e mais tardios, dependendo dos fatores acima.

A variação estimada ao longo do tempo em testes de diagnóstico para detecção de infecção por SARS-CoV-2 em relação ao início dos sintomas está na figura 2. A dinâmica viral e a comparação com a produção dos anticorpos durante a evolução da COVID-19 são assim facilmente entendidos.[44]

A proporção de pacientes com IgG específica para vírus positivo atingiu 100% aproximadamente 17 a 19 dias após o início dos sintomas, enquanto a proporção de pacientes com IgM específica para vírus positivo atingiu um pico de 94,1% aproximadamente 20 a 22 dias após o início dos sintomas. Durante as



Fonte: [44]

Figura 2. Variação estimada de detecção de infecção por SARS-CoV-2 em relação ao tempo de sintomas

primeiras 3 semanas após o início dos sintomas, houve aumento nos títulos de anticorpos IgG e IgM específicos para o vírus.[45]

Um estudo publicado por Zhao et al.,[46] avaliou 173 pacientes e demonstrou janela imunológica maior do que 14 dias para anticorpos totais, IgG e IgM. Todos os pacientes positivaram IgM e anticorpos totais após 1 mês de evolução. Pacientes com RNA indetectável em amostra de trato respiratório coletado durante os dias 1-3, 4-7, 8-14, 15-39 desde o início dos sintomas tiveram 28,6% (2/7), 53,6% (15/28), 98,2% (56/57) e 100% (30/30) anticorpo total respectivamente detectado, concluindo que uso combinado de testes de RNA e anticorpos podem melhorar a sensibilidade do diagnóstico patogênico da COVID-19 em diferentes fases.

De acordo com a experiência não publicada de especialistas da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica /Medicina Laboratorial (SBPC/ML), os resultados de alguns testes sorológicos realizados no Brasil no estado de São Paulo, onde foram detectados os primeiros casos do país, tem se apresentado semelhante ao que está exemplificado na figura 2, no entanto têm sido identificados alguns casos comportamentos diferentes dos habituais nos resultados de sorologia IgG e IgM, pelo método de Quimioluminescência.

- Permanência de anticorpos IgM por mais de 7 semanas, ainda sem tempo definido para sua negativação;
- Resultados de IgG falso-negativos ou IgG indeterminados, mesmo após 50 dias do início dos sintomas, com RT-PCR positivo;
- Resultados de IgG que começam a positivar após 20 dias do início dos sintomas, com crescimento lento, sem previsão de chegar ao resultado platô de concentração de IgG;
- Em alguns pacientes não se observa positividade de IgM, nem mesmo na fase ativa da infecção.

Como se trata de uma nova doença ainda em estudo, estas observações identificadas por especialistas devem ser cuidadosamente avaliadas em estudos futuros para atualização na interpretação dos exames sorológicos.

PROCESSO DE VALIDAÇÃO DE TESTES SOROLÓGICOS

Dr. Carlos Eduardo dos Santos Ferreira - SP(SBPC/ML)
Dra. Eliane Aparecida Rosseto-Welter - SP (SBPC/ML)
Dr. Marcelo Carneiro - RS (ABIH)

- ***Testes sorológicos devem ser validados antes de serem utilizados na prática clínica.***
- ***Requisitos mínimos de um processo de validação devem incluir amostras negativas preferencialmente de soroteca antes de dezembro de 2019 e amostras positivas, que sejam de pacientes com diagnóstico de COVID-19 por RT-PCR.***

No Brasil, por conta da pandemia, o registro de testes diagnósticos para COVID-19 foi acelerado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)[47] e uma publicação do Ministério da Saúde Brasileiro foi divulgada com os detalhes de acurácia destes testes registrados.[48]

Por conta da preocupação com a qualidade dos diferentes materiais autorizados, a validação dos testes com amostras conhecidas é um ponto fundamental para avaliar o produto para uso laboratorial. Via de regra, cada laboratório deve estabelecer uma estratégia de validação dos testes que serão oferecidos.

A principal premissa para um uma validação de um teste sorológico para COVID-19 é a identificação de amostras que sejam verdadeiramente negativas e verdadeiramente positivas.

Nacionalmente, com o objetivo de realizar a avaliação dos diferentes kits diagnósticos comercializados no país, foi realizado um projeto conjunto entre sociedades científicas e associações (Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, Sociedade Brasileira de Análises Clínicas, Associação Brasileira de Medicina Diagnóstica e a Câmara Brasileira de Diagnóstico Laboratorial) em parceria com laboratórios públicos e privados, cuja participação é voluntária e pode ser acessada em (www.testecovid19.org), que inclui as seguintes considerações:

- Para identificação das amostras negativas, deve-se utilizar sorotecas de amostras coletadas até dezembro/19 (quando coronavírus ainda não havia se instalado no Brasil). Preferencialmente amostras sabidamente negativas para HIV, hepatite B, hepatite C e outros vírus.
- Para as amostras positivas, que sejam de pacientes com diagnóstico de COVID-19 por RT-PCR, preferencialmente coletadas em diferentes tempos de início de sintomas, considerando as respostas de produção de IgM e IgG, que podem ser consideradas com mais de 7, 10, 15 ou mais de 20 dias. Como exemplo, o número de amostras para o estudo comparativo pode somar 100 amostras, sendo pelo menos 50% das comprovadamente positivas, 40% das amostras negativas. Caso seja possível avaliar resultados de índice ou concentração de anticorpos, vale considerar que dentre as positivas, 5 a 10% tenham resultados próximos ao limite de detecção do método.
- Além do estudo comparativo, pode ser feito o estudo de imprecisão, preferencialmente com amostras de paciente, com resultados conhecidos. Como por exemplo, a realização dos testes de repetibilidade (intra-ensaio), doze replicatas de três amostras, sendo uma positiva alta, uma positiva baixa e uma negativa, preferencialmente com lotes diferentes do conjunto diagnóstico. A realização de testes de reprodutibilidade (inter-ensaio), com doze replicatas das mesmas três amostras, sendo feito quatro dosagens em três dias diferentes. Para os cálculos aconselha-se realização de sensibilidade, especificidade, VPP (valor preditivo positivo) e VPN (valor preditivo negativo). Os resultados esperados devem estar próximos ao encontrado no estudo do fabricante – informado na bula do kit. Porém algumas diferenças podem existir devido às diferentes condições clínicas, período do início dos sintomas ("tempo de viragem sorológica"), dados epidemiológicos, entre outras.[25]

Este é um exemplo simples e prático de como proceder uma validação, porém vale destacar que existem diferentes tipos de protocolos. E, como se trata de um vírus novo, muitos estudos devem surgir sugerindo novos interferentes nos diferentes kits disponíveis.

INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS DE TESTES PARA SARS-CoV-2

Dra. Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias-PR (ABIH)
Dr. Marcelo Carneiro - RS (ABIH)
Dr. Carlos Eduardo dos Santos Ferreira - SP (SBPC/ML)
Dra. Eliane Aparecida Rosseto-Welter - SP (SBPC/ML)
Dra. Lessandra Michelin - RS (SBI)
Dr. Alberto Chebabo – RJ (SBI)
Dr. Clóvis Arns da Cunha - PR (SBI)
Dr. Jaime Luis Lopes Rocha – PR (SBI)

- ***Testes sorológicos não devem ser interpretados isoladamente para definição de doença por COVID-19 e não podem ser relacionados com o período de infectividade da doença isoladamente.***
- ***Para uma interpretação adequada do resultado de um teste sorológico para SARS-CoV-2, há necessidade de conhecimento da acurácia e método do teste analisado, janela imunológica e momento da coleta em relação à história de sintomas.***

Para uma adequada interpretação do resultado de testes sorológicos para SARS-CoV-2 há necessidade de considerar além da situação clínica, também questões relacionadas à janela imunológica em relação ao momento que o teste foi realizado, além de informações sobre a acurácia e método do teste.[44]

Testes sorológicos não devem ser utilizados isoladamente para definir doença ou infectividade por COVID-19. Para identificar se o indivíduo está infectado, é necessária a realização de um teste viral ou RT-PCR. De forma resumida, um teste de RT-PCR para SARS-CoV-2 positivo está relacionado a uma infecção atual. Já os testes sorológicos positivos estão relacionados a infecções ou contatos prévios.[49]

Com o intuito de facilitar a interpretação clínica dos testes sorológicos no contexto da infecção por COVID-19, baseando-se em experiência clínica e nas evidências apontadas nesse artigo, esta revisão propõe uma tabela resumo com os principais achados e interpretações possíveis (Tabela 1).

Nota 1. Para diagnóstico de infecção ativa em pacientes sintomáticos ou suspeitos de COVID-19, o teste padrão é RT-PCR.
Nota 2. O período ideal para coleta de RT-PCR em *swab* oronasofaríngeo/secreção traqueal (paciente em ventilação) é entre o 3° e o 7° dia de sintomas.
Nota 3. O período recomendado para coleta de sorologia em sintomáticos é após o 10° dia, preferencialmente, após o 14° dia.
Nota 4. Os testes diagnósticos devem ser realizados, preferencialmente, em pacientes sintomáticos, exceto os testes sorológicos em inquéritos epidemiológicos.
Nota 5. O teste sorológico para anticorpos totais inclui IgM e IgG, sem diferenciação entre um e outro, e poderiam ser interpretados na tabela tanto na coluna IgM, quanto na coluna IgG.
Nota 6. Para melhor interpretação do resultado dos testes diagnósticos é importante considerar, além da clínica, também as questões relacionadas a possibilidade de falso negativo, a depender de fatores como momento da coleta em relação aos sintomas e condições pré-analíticas.

Algumas situações podem indicar a necessidade de repetição de um teste sorológico. De acordo com especialistas da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica estas situações incluem:

- IgM reagente e IgG não reagente, para avaliação de possível soroconversão de IgG ou falsos positivos de IgM. Amostras com intervalo de pelo menos duas semanas entre as coletas.
- IgM não reagente e IgG reagente próximo ao limite de detecção ou para testes qualitativos reagente de fraca intensidade, para avaliação de aumento de título dos anticorpos IgG. Preferencialmente amostras com intervalo de pelo menos duas semanas. Objetiva-se observar aumento de 4 vezes no título do IgG para considerar resposta imune específica contra o vírus e afastar os falso-positivos de IgG.

Sobre a imunidade conferida pelos títulos de IgG, ainda existem muitas incertezas. Estes anticorpos podem não ser duradouros ou ainda não serem capazes de evitar reativação, dado o reconhecimento de possível latência viral ou novas infecções.[16] Segundo a OMS, não há no momento evidência que ateste que pessoas que tenham se recuperado da COVID-19 tenham anticorpos protetores contra uma segunda infecção.[50]

Tabela 1. Interpretação prática dos exames moleculares e sorológicos com sintomas relacionados e significado.

Sintomas	RT-PCR	IgM/IgA	IgG	Interpretação
sim	-	-	-	Considerar outros diagnósticos (sugere-se diagnóstico diferencial com outras viroses respiratórias, como influenza, a depender do tempo de sintomas), falso negativo ou janela imunológica
sim	+	-	-	Doença ativa, transmissão provável
sim	+	+	-	Doença ativa, transmissão provável
sim	+	+	+	Doença ativa, transmissão provável
sim	+	-	+	Doença ativa, transmissão provável
não	+	-	-	Infecção assintomática, transmissão possível
não	+	+	-	Infecção assintomática, transmissão possível
não	+	-	+	Infecção assintomática, transmissão possível (baixa probabilidade)
não	+	+	+	Infecção assintomática, transmissão possível (baixa probabilidade)
não	-	+	+	Infecção assintomática prévia, não transmitindo
não	-	+	-	Provável falso-positivo, não transmitindo, sugerido repetir sorologia em 14 dias e/ou RT-PCR
não	-	-	+	Infecção prévia, não transmitindo
não	-	-	-	Nunca teve infecção ou contato prévio, susceptível

Legenda: - negativo; + positivo.

APLICAÇÃO DOS TESTES SOROLÓGICOS

Dra. Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias - PR (ABIH)
Dr. Marcelo Carneiro - RS (ABIH)
Dra. Lucianna Auxi Costa - CE (ABIH)
Dr. Luiz Carlos Von Bahten - PR (CBC)
Dr. Leonardo Emílio da Silva - GO (CBC)
Dr. Ricardo V. Cohen - SP (CBC)
Dr. Reitan Ribeiro – PR (SBCO)
Dr. Alexandre Ferreira Oliveira - MG (SBCO)
Dr. Heber Salvador de Castro Ribeiro - SP (SBCO)

- ***Testes sorológicos para SARS-CoV-2 podem ser usados como exame complementar para diagnóstico de infecção prévia ou recente por COVID-19 especialmente quando a infecção viral está em via aérea baixa e o RT-PCR pode ser negativo em secreção de oronasorofaringe.***
- ***Testes sorológicos para SARS-CoV-2 também podem ser indicados para estudos populacionais, porém deve-se ter atenção quanto à validação e acurácia dos testes utilizados, bem como seleção da amostra e interpretação de resultados.***
- ***Testes sorológicos para SARS-CoV-2 não estão indicados para pré-operatório de cirurgia eletiva e também não devem ser utilizados na identificação e controle de surtos entre profissionais de saúde, por não indicarem período de infectividade ou transmissibilidade da doença.***

Papel Complementar no diagnóstico de COVID19

Uma das principais aplicações práticas dos testes sorológicos para COVID-19 é o auxílio complementar no diagnóstico de infecções em via aérea baixa, quando RT-PCR em secreção de oronasofaringe pode fornecer resultado negativo.[47,51]

Também podem ser usados para pacientes que se apresentam para atendimento tardiamente após duas semanas do início dos sintomas, quando o período ideal para coleta de RT-PCR já expirou e resultado negativo pode ser mais frequente.[44]

Sobre o tempo para soroconversão, um estudo chinês avaliou 41 pacientes com COVID-19 confirmada por RT-PCR e com amostra de soro seriadas disponíveis entre os dias 3 e 43 de doença. Os casos foram classificados clinicamente em leves, moderados e graves. Nessa análise, 97,6% dos pacientes (40/42) foram positivos para IgG e 87,8% (36/41) para IgM. O pico de anticorpos alcançou seu máximo em 30 dias, enquanto o pico de IgM foi no décimo oitavo dia, declinando após esse tempo. Um achado interessante neste estudo foi de que tanto o nível de IgG quanto de IgM tiveram soroconversão e picos mais precoces nos pacientes com doença crítica do que naqueles com doença leve ou moderada.[52]

Abaixo segue uma tabela com o resumo das principais vantagens e limitações de testes sorológicos para o diagnóstico da COVID-19.

Tabela 2. Principais vantagens e limitações do uso de testes sorológicos na investigação diagnóstica de COVID-19.

Vantagens	Limitações e Considerações
• Pode ajudar no diagnóstico de casos suspeitos especialmente quando RT-PCR é negativo, mas a tomografia de tórax é sugestiva. • Pode melhorar a sensibilidade do diagnóstico em pacientes que se apresentam tardiamente com a doença (baixa carga viral). • Pode auxiliar no diagnóstico de pacientes em que amostras do trato respiratório inferior não está disponível.	• Improvável de auxiliar no diagnóstico em estágios iniciais (< 7 dias) • Pode não detectar casos assintomáticos • Teste negativo não pode descartar uma infecção • IgM aparece antes, mas é menos específico

Fonte: Adaptado de [17]

Estudos Populacionais

Os estudos de soroprevalência são importantes para a verificação de pessoas assintomáticas ou oligossintomáticas, bem como para contabilizar a fração de população exposta, gerando informação sobre a estratégia de imunidade em rebanho. Além de disso, podem auxiliar no direcionamento das políticas públicas de atuação para controle da doença.[17]

Em um estudo de metanálise em soro prevalência dos anticorpos IgG nas populações suscetíveis da Alemanha (Gangelt), Suíça (Geneva) e alguns estados dos Estados Unidos (Chelsea-MA, São Miguel-CO, Santa Clara-CA, Los Angeles--CA) identificou índices de 14% (70/500), 4,06% (35/760), 31,5% (63/200), 2,01% (96/4757), 1,66% (43/2583), 4,05% (35/863) respectivamente. A metodologia variou entre testes rápidos (IgG/IgM) e ELISA. Pela conclusão do estudo, muitas populações possuíam níveis significativos de anticorpos contra o vírus SARS-CoV-2 e estavam de acordo com a característica da população. A qualidade da soroprevalência depende do tamanho da amostra a ser estudada e da sensibilidade e especificidade do teste usado. Uma alta prevalência de anticorpos em uma população pode ajudar a entender a probabilidade de infecções assintomáticas ou infecções com sintomas leves. Ainda, alta prevalência de anticorpos indica que uma significativa fração da população já foi exposta, diminuindo a estimativa da taxa de fatalidade da infecção e providenciando possíveis pistas para imunidade herdada.[53]

Em um estudo brasileiro com doadores de sangue do estado do Rio de Janeiro entre 14 a 27 de abril de 2020 observou-se uma prevalência não ajustada de 4% (CI 3,3 – 4,7%) e ajustada para a população do estado de 3.8% (95% CI 3.1-4.5%). Nessa análise a variável mais significativamente associada com a prevalência bruta foi o período da coleta, sendo mais tarde, maior prevalência. Sobre o perfil desta população, quanto mais jovens, maior a prevalência e menor o nível educacional.[54]

De forma resumida, as principais considerações sobre aplicação de testes sorológicos em estudo populacionais estão na tabela 3.

Tabela 3. Considerações sobre a utilização de testes sorológicos em estudos populacionais.

Indicação	Vantagens	Limitações e Considerações
Análise situacional ou vigilância soro epidemiológica para estimar soro prevalência e soro conversão	Pode estimar o número de pessoas previamente infectadas para informar as autoridades públicas Pode informar estimativas mais precisas da taxa de mortalidade por infecção Amostra serial para estimar a soro incidência.	Poder requerer alto número de testes A escolha da população estudada e a fonte das amostras de soro são importantes para evitar vieses em estimativas

Fonte: Adaptado de [17]

Profissional de Saúde

Profissionais da saúde representam a linha de frente para o atendimento a pacientes suspeitos ou confirmados de COVID-19 e justifica-se adoção de uma estratégia de testagem que possa identificar situações de risco para transmissão com afastamento oportuno, mas também retorno ao trabalho daqueles que já não estejam mais em situação de transmissibilidade.

Para testagem de profissionais com sintomas agudos, a indicação é a realização de RT-PCR para SARS-CoV-2, assim como para os pacientes de forma geral. Testes sorológicos poderiam também ser indicados, porém após o sétimo dia de sintomas.

No Brasil, de acordo com a Nota Técnica N° 11/2020 – DESF/SAPS/MS (55) foram disponibilizados testes rápidos para detecção de anticorpos contra o SARS-CoV-2 a ser realizado prioritariamente em profissionais de saúde e profissionais de segurança pública em atividade, além de pessoas com diagnóstico de síndrome gripal que residam no mesmo domicílio que um profissional da saúde ou da segurança em atividade. Segundo a nota, o teste deve ser realizado após um mínimo de 7 dias completos desde o início de sintomas e pelo menos 72 horas assintomáticos, com a orientação de que caso o resultado seja negativo, o profissional pode retornar ao trabalho, porém se positivo, deve permanecer afastado por 14 dias após o início dos sintomas.

Uma experiência inglesa recente publicada em abril/2020 relatou uma estratégia de rastrear profissionais da saúde em uma rede de hospitais com o objetivo de identificar e isolar rapidamente profissionais infectados e assim prevenir disseminação para pacientes e outros profissionais. A estratégia baseou-se em um sintoma inicial (febre ou tosse aguda) para indicação de realização de RT-PCR em amostra de *swab* oronasofaríngeo. Entre 10 e 31 de março foram realizados 1666 testes para SARS-CoV-2 em 1654 profissionais e 240 (14%) foram positivos. O percentual de positividade foi aumentando ao longo dos dias de acompanhamento, de 5% (2/38) entre os dias 10 e 11 de março para 20% (29/146) entre os dias 30 e 31 de março. Foi realizada ainda uma comparação de positividade entre as categorias profissionais, sendo que entre aqueles com contato direto com pacientes foi identificado 15% de positivos (128/834) e entre aqueles com menor contato, 16% (14/86) ou nenhum contato clínico 18% (20/109), sugerindo que a transmissão nosocomial não foi o fator mais importante e que as estratégias de isolamento e equipamentos de proteção individual pareceram suficientes para prevenir altos índices de transmissão nosocomial.[56]

Em Barcelona (Espanha), em um estudo realizado entre 28 de março e 9 de abril, foi recrutada uma amostra aleatória de 578 profissionais de saúde para os quais foi coletado *swab* nasofaríngeo para RT-PCR e sangue para quantificação de IgM, IgA e IgG. Destes, 39 (6,7%) tinham sido previamente diagnosticados com COVID-19 por RT-PCR, 14 (2,4%) tiveram um RT-PCR positivo no recrutamento e 54 (9,3%) foram positivos para IgM e/ou IgG e/ou IGA. Entre estes 54 soropositivos, 21 (38,9%) não tinha sido previamente diagnosticado com COVID-19, embora entre estes, 10 reportaram sintomas passados que seriam compatíveis com COVID-19.[47]

Embora testes sorológicos não sejam adequados para diagnósticos de casos agudos, eles são importantes para definir questões epidemiológicas incluindo taxa de ataque na população e identificar indivíduos possivelmente imunes.[57]

Inquéritos sorológicos podem ser utilizados em larga escala ou em uma comunidade ou população especial como profissionais de saúde.[58] Na população em geral, estes estudos podem prover uma estimativa mais completa de como está a incidência da infecção e assim auxiliar nas medidas de controle como distanciamento social.

Se optado por realizar pesquisa sorológica em profissionais de saúde assintomáticos, é importante que a estratégia adotada seja capaz de responder as perguntas a que se destina, sem, no entanto, afetar a força de trabalho. Dessa forma, na testagem de profissionais assintomáticos, a utilização de IgG talvez seja o mais indicado.

Pré-operatório de cirurgias eletivas

Considerando que pacientes eletivos devem ser sempre triados para sintomas respiratórios previamente à cirurgia, a utilização de testes sorológicos para identificar potenciais pacientes assintomáticos transmissores não está indicada, já que o teste tem por objetivo identificar anticorpos produzidos por uma infecção prévia e a acurácia do resultado dependente do tempo de coleta do exame em relação ao início dos sintomas.[44]

Sendo assim a presença de um anticorpo positivo seja IgG ou IgM não implica em dizer que o paciente é carreador do SARS-CoV-2 e dessa forma não é capaz de identificar carreadores assintomáticos, portanto reforça a sua inutilidade na avaliação de pacientes eletivos em pré-operatório.[59]

Quando optado por protocolos de *screening* pré-operatório, o teste indicado seria RT-PCR, porém as limitações da realização do teste em pessoas assintomáticas devem ser consideradas.[60]

RESULTADOS SOROLÓGICOS E PRECAUÇÕES RESPIRATÓRIAS

Dra. Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias - PR (ABIH)
Dra. Lucianna Auxi Costa - CE (ABIH)
Dr. Rodrigo Schrage Lins - RJ (SBI)
Dra. Claudia Maria Dantas de Maio Carrilho - PR (SBI)
Dr. José A. Moura-Neto - BA (SBN)
Dr. Marcelo Mazza do Nascimento - PR (SBN)

- ***Testes sorológicos não devem ser utilizados isoladamente para indicar ou retirar o paciente das precauções respiratórias.***
- ***Os critérios para retirada do paciente com doença confirmada por COVID-19 das precauções respiratórias, quando indicado, devem incluir análise de sintomas e/ou teste de RT-PCR para SARS-CoV-2.***

Entendendo que os testes sorológicos não devem ser utilizados isoladamente para o diagnóstico de infecção ativa ou transmissibilidade da doença, também não são aplicáveis para a tomada de decisão de indicar ou retirar pacientes do isolamento. Esses resultados devem ser avaliados em associação ao quadro clínico e histórico do paciente e aos testes moleculares disponíveis. Sabe-se que anticorpos podem persistir muito tempo após o organismo ter eliminado a infecção.[44,61]

A decisão sobre descontinuar as precauções baseadas na transmissão para pacientes com COVID-19 confirmada devem utilizar estratégias baseadas em sintomas ou testes moleculares, quando disponíveis.[61] Preferencialmente, na disponibilidade de leitos, os pacientes confirmados devem ser mantidos em precauções respiratórias durante a hospitalização,[40] no entanto, caso seja optado por retirar o paciente do isolamento, pode ser adotada a estratégia de dois exames de RT-PCR consecutivos para SARS-CoV-2 negativos coletados com 24h ou mais entre eles ou então uma estratégia baseada em tempo de sintomas.[61]

Para situações de necessidade de descontinuação de precauções empíricas, se um alto nível de suspeita para COVID-19 existir, deve ser considerado manter as precauções e repetir

um segundo teste de SARS-CoV-2 RNA.[61] E, se mesmo assim o resultado for negativo e já tiverem passado pelo menos 7 dias do início dos sintomas, os testes sorológicos podem auxiliar na confirmação ou descarte do diagnóstico, principalmente naquelas situações em que a infecção viral está concentrada no trato respiratório inferior.[51]

Em comparação feita pelo Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (ECDC) nenhum dos protocolos da China, Itália, Estados Unidos e Singapura recomendam fazer testes sorológicos como condição para retirada de isolamento. Todos indicam a utilização de critérios que envolvem quadro clínico e teste molecular RT-PCR.[62]

Pela OMS, a recomendação atualizada sobre descontinuação do isolamento para pacientes confirmados sintomáticos pode ser feita após pelo menos 10 dias do início dos sintomas, mais três dias adicionais assintomático (sem febre ou sintomas respiratórios), sem a necessidade de novo teste. Já no caso dos assintomáticos, após 10 dias da realização do teste positivo.[63]

Pelo CDC, a estratégia baseada em sintomas preconiza pelo menos 10 dias do início dos sintomas e pelo menos 3 dias da resolução da febre e melhora dos sintomas respiratórios. Se for utilizada uma estratégia baseada em teste, o paciente pode ser descontinuado da precaução se houver melhora dos sintomas e pelo menos 2 exames consecutivos de RT-PCR negativos, com pelo menos 24 horas entre um e outro. Porém, recomenda que seja consultado um especialista em doenças em doenças infecciosas sobre a descontinuidade das precauções para pacientes que podem permanecer transmitindo em períodos superiores a 10 dias, como por exemplo imunocomprometidos.[61]

REFERÊNCIAS

1. *Ensheng Dong, Hongru Du LG. An Interactive Web-Based Dashboard to Track COVID-19 in Real Time. Lancet Infect Dis [Internet]. 2020;5(January):533–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32087114/*
2. *Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA - J Am Med Assoc [Internet]. 2020;323(13):1239–42. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130*
3. *Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Rydyznski Moderbacher C, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. Cell [Internet]. 2020;1–13. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015*
4. *Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, Grad YH, Lipsitch M. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. Science (80-) [Internet] 2020;868(May):eabb5793. Available from: https://science.sciencemag.org/content/368/6493/860/tab-pdf*
5. *Date R. Frequently Asked Questions about Coronavirus (COVID-19) for Laboratories [Internet]. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. 2020. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/faqs.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Flab%2Flab-testing-faqs.html*
6. *Ying L, Yue-ping L, Bo D, Feifei R, Yue W, Jinya D, et al. Diagnostic Indexes of a Rapid IgG/IgM Combined Antibody Test for SARS-CoV-2. medRxiv [Internet]. 2020; Available from: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.26.20044883v1.full.pdf*
7. *WHO. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19 [Internet]. 2020. p. 2–3. Available from: https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19*
8. *BRASIL M da S. Guia de Vigilância Epidemiológica: Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. Vigilância Integr Síndromes Respir Agudas Doença pelo Coronavírus 2019, Influ e outros vírus Respir [Internet]. 2020;3:1–37. Available from: https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/06/GuiaDeVigiEp-final.pdf*
9. *Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. Cell [Internet]. 2020;1–10. Available from: https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(20)30489-X.pdf*
10. *Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol [Internet]. 2020;92(4):424–32. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25685*
11. *Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. Asian Pacific J Allergy Immunol [Internet]. 2020;38(1):1–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105090/*
12. *Zhuo Zhou, Lili Ren, Li Zhang, Jiaxin Zhong, Yan Xiao, Zhilong Jia, Li Guo JY, Chun Wang, Shuai Jiang, Donghong Yang, Guoliang Zhang, Hongru Li, Fuhui Chen, Yu Xu, 7 Mingwei Chen, Zhancheng Gao, Jian Yang, Jie Dong, Bo Liu, Xiannian Zhang, Weidong Wang, Kunlun He QJ, Mingkun Li and JW. Short Article Heightened Innate Immune Responses in the Respiratory Tract of COVID-19 Patients. Cell Host Microbe [Internet]. 2020;(January). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7196896/pdf/main.pdf*
13. *McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. Lancet Rheumatol [Internet]. 2020;2019(20):1–9. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30121-1*
14. *Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med [Internet]. 2020;NEJMoa2015432. doi: 10.1056/NEJMoa2015432*
15. *Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, McMahan K, Mercado NB, Peter L, et al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. Science (80-) [Internet]. 2020;4776(May):eabc4776. Available from: https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.abc4776*
16. *CDC. Interim Guidelines for COVID-19 Antibody Testing [Internet]. 2020. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/resources/antibody-tests-guidelines.html*
17. *Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, Quach C, Libman M, et al. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus-2: A Narrative Review. Ann Intern Med. 2020;(April).*
18. *Nalla AK, Casto AM, Huang MLW, Perchetti GA, Sampoleo R, Shrestha L, et al. Comparative Performance of SARS-CoV-2 Detection Assays using Seven Different Primer/Probe Sets and One Assay Kit. J Clin Microbiol. 2020;58(6):1–6.*
19. *Lorena Porte, Paulette Legarraga, Valeska Vollrath X, Aguilera, Jos´e M. Munita, Rafael Araos, Gabriel Pizar-*

ro PV, Mirentxu Iruretagoyena, Sabine Dittrich TW. Evaluation of novel antigen-based rapid detection test for the diagnosis of SARS-CoV-2 in respiratory samples. Int J Infect Dis [Internet]. 2020; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971220304057

20. *Hoffman T, Nissen K, Krambrich J, Rönnberg B, Akaberi D, Esmaeilzadeh M, et al. Evaluation of a COVID-19 IgM and IgG rapid test; an efficient tool for assessment of past exposure to SARS-CoV-2. Infect Ecol Epidemiol [Internet]. 2020;10(1). doi: 10.1080/20008686.2020.1754538*
21. *Ferreira, Carlos Eduardo dos Santos GAC. Métodos Laboratoriais para Diagnóstico da Infecção pelo SARS-CoV-2 [Internet]. Vol. 105. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica; 2020. Available from: http://www.bibliotecasbpc.org.br/index.php?P=4&C=0.314.345*
22. *I SD, Aparecida V, Rafael IMM, Sabino IEC, Jose A. Sensitivity of the Wondfo One Step COVID-19 test on using serum samples. Clinics [Internet]. 2020;19–20. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322020000100509&lng=pt&tlng=en*
23. *Isabel Montesinos, Damien Gruson Benoit Kabamba, Hafid Dahmaa SV den W, Soleimani Reza, Vincenzo Carbone, Olivier Vandenberg, Beatrice Gulbis FW, Rodriguez-Villalobos H rodriguez-V. Evaluation of two automated and three rapid lateral flow immunoassays for the detection of anti-SARS-CoV-2 antibodies. 2020;(April). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7198434/*
24. *Ernst DJ, Martel A-M, Arbique JC, Jihnson S, McCall RE, McLean M, et al. Collection of Diagnostic Venous Blood Specimens. Clin Lab Stand Inst [Internet]. 2017;37(7):1–60. Available from: https://clsi.org/media/1372/gp41ed7_sample.pdf*
25. *Steven Woloshin, Neeraj Patel ASK. False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection — Challenges and Implications. N Engl J Med [Internet]. 2020;1–2. Available from: nejm.org*
26. *Notomi T, Okayama H, Masubuchi H, Yonekawa T, Watanabe K, Amino N, et al. Lop-mediated isothermal amplification of DNA. Nucleic Acids Res [Internet]. 2000;28(12):e63. Available from: https://watermark.silverchair.com/2800e63.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAmYwggJiBgkqhkiG9w0BBwagggJTMIICTwIBADCCAkgGCSqGSIb3DQEHATAeBglghkgBZQMEAS4wEQQMy3AQPdcwVpshAVuIAgEQgIICGSfU5ehJRqbIy2A_4pd12_oNbrQem7FM_kTE9ZYQL40XC4l*
27. *Baek YH, Um J, Antigua KJC, Park JH, Kim Y, Oh S, et al. Development of a reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification as a rapid early-detection method for novel SARS-CoV-2. Emerg Microbes Infect. 2020;1751:1–31.*
28. *Yan C, Cui J, Huang L, Du B, Chen L, Xue G, et al. Rapid and visual detection of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) by a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay. 2020;(April). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144850/*
29. *29. Lamb LE, Bartolone SN, Ward E, Chancellor MB. Rapid detection of novel coronavirus / Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 mediated isothermal amplification. 2020;2:1–15. doi: 10.1371/journal.pone.0234682*
30. *Lalli MA, Chen X, Langmade SJ, Fronick CC, Sawyer S, Burcea LC, et al. Rapid and extraction-free detection of SARS-CoV-2 from saliva with colorimetric LAMP. medRxiv. 2020;*
31. *To KKW, Tsang OTY, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. Lancet Infect Dis [Internet]. 2020;20(5):565–74. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30196-1*
32. *Pasomsub E, Watcharananan SP, Boonyawat K, Janchompoo P, Wongtabtim G, Suksuwan W, et al. Saliva sample as a non-invasive specimen for the diagnosis of coronavirus disease-2019 (COVID-19): a cross-sectional study. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2020. doi: 10.1016/j.cmi.2020.05.001*
33. *Zhixiong Fang, Yi Zhang, Changfa Hang, Jingwen Ai, Shaojie Li WZ. Comparisons of viral shedding time of SARS-CoV-2 of different samples in ICU and non-ICU patients. J Infect 2020 Jul; 81(1) [Internet]. 2020;81(JUL):147–178. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7118636/*
34. *To KKW, Tsang OTY, Chik-Yan Yip C, Chan KH, Wu TC, Chan JMC, et al. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. Clin Infect Dis [Internet]. 2020;4–6. doi: 10.1093/cid/ciaa149/5734265*
35. *Lv H, Wu NC, Tak-Yin Tsang O, Yuan M, Perera RAPM, Leung WS, et al. Cross-reactive antibody response between SARS-CoV-2 and SARS-CoV infections. Cell Rep. 2020;107725.*
36. *Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. J Med Virol. 2020;0–1.*
37. *Yan G, Lee CK, Lam LTM, Yan B, Chua YX, Lim AYN, et al. Covert COVID-19 and false-positive dengue serology in Singapore. Lancet Infect Dis [Internet]. 2020;20(5):536. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30158-4*
38. *Zaidi MB, Cedillo-Barron L, González y Almeida ME, Garcia-Cordero J, Campos FD, Namorado-Tonix K, et al. Serological tests reveal significant cross-reactive human antibody responses to Zika and Dengue viruses in the Mexican population. Acta Trop. 2020;201(September 2019).*
39. *Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT, Yang B, Katzelnick L, Rattigan SM, et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. medRxiv. 2020;2020.04.14.20065771.*
40. *Hessel Dias VMH, Carneiro M, Vidal CFL, MFDB Corradi, Brandão D, Cunha CA, Chebabo A, Oliveira PRD, Michelin L, Rocha JLL, Waib LF, Carrilho CM LS, Oliveira MC, Nunes RR, Diego LAS SA, Muglia V, Chatkin JM MR, Maurici, R, Costa SF, Alves JS, Nascimento MM M-NJ. Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Authors. J Infect Control [Internet]. 2020;9(2):56–75. Available from: http://jic-abih.com.br/index.php/jic/article/view/295/pdf_1*
41. *EUROIMMUN COMPANY. Anti-SARS-CoV-2 NCP ELISA (IgG) f [Internet]. p. 31–2. Available from: https://www.coronavirus-diagnostics.com/documents/Indications/Infections/Coronavirus/EI_2606_D_UK_C.pdf*
42. *Qiang Wang, Qin Du, Bin Guo, Daiyong Mu, Xiaolan Lu, Qiang Ma, Yangliu Guo, Li Fang BZ, Guoyuan Zhang XG. A Method To Prevent SARS-CoV-2 IgM False Positives in Gold Immunochromatography and Enzyme-Linked Immunosorbent Assays 2020;58(6):1–7.*
43. *Wang Y, Sun S, Shen H, Jiang L, Zhang M, Xiao D, et al. Cross-reaction of SARS-CoV antigen with autoantibodies in autoimmune diseases. Cell Mol Immunol 2004;1(4):304–7.*

44. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA - J Am Med Assoc [Internet]. 2020;2019:2019–21. Available from: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765837
45. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. Nat Med [Internet]. 2020; Available from: https://www.nature.com/articles/s41591-020-0897-1.pdf
46. Zhao J, Yuan Q, Wang H et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 Mar 28]. Clin Infect Dis. 2020;ciaa344. doi:10.1093/cid/ciaa344. Clin Infect Dis [Internet]. 2020; Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32221519/
47. Roman Wölfel, Victor M. Corman, Wolfgang Guggemos MS, Sabine Zange, Marcel A. Müller, Daniela Niemeyer, Terry C. Jones PV, Camilla Rothe, Michael Hoelscher, Tobias Bleicker, Sebastian Brünink JS, Rosina Ehmann1, Katrin Zwirglmaier1, Christian Drosten 2, 7 & Clemens Wendtner3 7. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature [Internet]. 2020;581. Available from: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x.pdf
48. BRASIL. Ministério da Saúde. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA IEIEES. Acurácia dos testes diagnósticos registrados na ANVISA para a COVID-19 Acurácia dos testes diagnósticos registrados na ANVISA para a COVID-19. 2020;1–35.
49. CDC. Guidance on Interpreting Covid-19 Test Results [Internet]. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), Division of Viral Diseases. 2020. p. 19. Available from: https://www.whitehouse.gov/wp-content/uploads/2020/05/Testing-Guidance.pdf
50. WHO. Immunity passports" in the context of COVID-19 [Internet]. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2020. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331866/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Immunity_passport-2020.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
51. Wenling Wang, Yanli Xu, Ruqin Gao, Roujian Lu, Kai Han, GuizhenWu WT. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA - J Am Med Assoc. 2020;323(18).
52. Jiuxin Qu, Chi Wu XLGZZJXLQ zhu; LL. Profile of IgG and IgM antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis [Internet]. 2020; Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32337590/
53. Levesque J, Maybury DW. A note on COVID-19 seroprevalence studies: a meta-analysis using hierarchical modelling. medRxiv. 2020;2020.05.03.20089201.
54. Luiz Amorim Filho1, Célia Landmann Szwarcwald, Sheila de Oliveira Garcia Mateos, Antonio Carlos Monteiro Ponce de Leon, Roberto de Andrade Medronho, Valdiléa Gonçalves Veloso, Josiane Iole França Lopes, Luis Cristovão de Moraes Sobrino Porto, Alexandre Ch GLW. Seroprevalence of IgG and IgM anti-SARS-CoV-2 among voluntary blood donors in Rio de Janeiro, Brazil. medRxiv [Internet]. 2020; Available from: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.27.20082289v1
55. BRASIL M da S. NOTA TÉCNICA No 11 / 2020-DESF / SAPS / MS [Internet]. 2020. p. 1–5. Available from: https://central3.to.gov.br/arquivo/501314/
56. Hunter E, Price DA, Murphy E, van der Loeff IS, Baker KF, Lendrem D, et al. First experience of COVID-19 screening of health-care workers in England. Lancet [Internet]. 2020;395(10234):e77–8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30970-3
57. Venter M, Richter K. Towards effective diagnostic assays for COVID-19: a review. J Clin Pathol [Internet]. 2020;jclinpath-2020-206685. Available from: https://jcp.bmj.com/content/jclinpath/early/2020/05/12/jclinpath-2020-206685.full.pdf
58. CDC. CDC Seroprevalence Survey Types [Internet]. 2020. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/seroprevalence-types.html#geographic-surveys
59. Leonardo Emilio Silva, Ricardo Vitor Cohen, Jaime Luis Lopes Rocha; Viviane Maria Carvalho Hassel LCV-B. Elective surgeries in the "new normal" post-COVID-19 pandemic: to test or do not test? J Brazilian Colege Surg [Internet]. 2013;53(9):1689–99. Available from: http://www.revistadocbc.org.br/
60. Hojaij FC, Chinelatto LA, Boog GHP, Kasmirski JA, Lopes JVZ, Sacramento FM. Surgical Practice in the Current COVID-19 Pandemic: A Rapid Systematic Review. Clinics (Sao Paulo) 2020;75(1):e1923.
61. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD) D of VD. Discontinuation of Transmission-Based Precautions and Disposition of Patients with COVID-19 in Healthcare Settings (Interim Guidance) [Internet]. 2020. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalized-patients.html
62. Prevention EC for D. Guidance for discharge and ending isolation in the context of widespread community transmission of COVID-19-first update Scope of this document. Eur Cent Dis Prev [Internet]. 2020;(April):1–8. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-guidance-discharge-and-ending-isolation-first update.pdf
63. WHO. Criteria for releasing COVID-19 patients from isolation [Internet]. 2020. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/criteria-for-releasing-covid-19-patients-from-isolation

Official Journal of the Brazilian Association of Infection Control and Hospital Epidemiology

Journal of INFECTION CONTROL

ISSN 2316-5324 | Ano IX . Volume 9 . Número 2 . Abr/Jun . 2020

> ACESSE AQUI A REVISTA ONLINE

ARTIGO DE REVISÃO

Atualizações sobre tratamento da COVID-19

COVID-19 Handling Updates

Actualizaciones de manejo de COVID-19

Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias,[1] Lessandra Michelin,[2] Rodrigo Schrage Lins,[2] Claudia Fernanda de Lacerda Vidal,[1] Mirian de Freitas Dal Ben Corradi,[1] Priscila Rosalba Domingos de Oliveira,[2] Silvia Figueiredo Costa,[3] Marcelo Carneiro,[1] Jaime Luís Lopes Rocha,[2] Leonardo Weissmann,[2] Clovis Arns da Cunha.[2]

[1] *Associação Brasileira dos Profissionais em Controle de Infecções e Epidemiologia Hospitalar (ABIH)*
[2] *Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI)*
[3] *Instituto de Medicina Tropical de São Paulo (IMT-USP)*

Recebido em: *05/07/2020*
Aceito em: *05/07/2020*
Disponível online: *13/07/2020*

Autor correspondente:
Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias
carvalhohdias@gmail.com

RESUMO

A identificação urgente de possíveis estratégias de tratamento da infecção por SARS-CoV-2 é uma prioridade. Até o momento, não existe um consenso sobre o melhor tratamento farmacológico para pacientes com COVID-19. Este artigo de revisão tem por objetivo apresentar uma atualização das principais estratégias terapêuticas farmacológicas que têm sido consideradas para o tratamento da COVID-19, que foram inicialmente abordadas na publicação "Orientações sobre Diagnóstico, Tratamento e Isolamento de Pacientes com COVID-19/ *Guidelines on the Diagnosis, Treatment and Isolation of Patients with* COVID-19" (Hessel Dias, 2020).

RESUMO EXECUTIVO

- ***Vários estudos publicados e em andamento buscam tratamentos farmacológicos eficazes e seguros para o tratamento da COVID-19. No entanto, muitos destes estudos apresentam metodologia equivocada e vieses que podem comprometer as conclusões. Algumas características devem ser observadas no desenho dos estudos, incluindo randomização e comparação com o grupo controle, para que os resultados possam ser adequadamente interpretados e indicados para aplicação na prática clínica.***
- ***Até o momento, não há evidência do benefício do uso de cloroquina/hidroxicloroquina em pacientes com COVID-19, de acordo com estudos randomizados com grupo controle,[1-3] mas há evidências de efeitos adversos potencialmente graves relacionados ao seu uso, em especial quando associado à azitromicina, pelo risco do prolongamento do intervalo QTc.[4] Também não houve evidência de benefício no uso de hidroxicloroquina em profilaxia pós-exposição de acordo com um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que incluiu indivíduos com exposição de alto e médio risco, administrada em até 4 dias depois da exposição.[5] Em 06 de julho de 2020 a OMS divulgou a descontinuação dos braços de hidroxicloroquina e lopinavir/ritonavir do estudo "Solidarity Clinical Trial for COVID-19 treatments" por observar a mínima ou nenhuma redução de mortalidade em pacientes hospitalizados comparado ao tratamento padrão.[6]***
- ***Das medicações que atuam como imunomoduladores, tocilizumabe foi avaliado em séries de casos, coorte prospectiva e caso-controle com resultados benéficos,[7-9] porém ainda não há ensaios clínicos randomizados com grupo controle que tenham demonstrado sua eficácia e segurança.***
- ***Há evidências de que a terapia com dexametasona tenha benefícios na redução de mortalidade em pacientes que necessitem de ventilação mecânica ou oxigenioterapia conforme dados preliminares***

do estudo RECOVERY (randomizado, controlado, aberto, adaptativo).[10] Este mesmo estudo clínico não demonstrou benefício do uso de corticoide em pacientes não graves, que não necessitavam de oxigênio e não deve ser usado nestes casos.

- ***Das medicações que atuam diretamente no vírus, remdesivir foi avaliado em um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e demonstrou reduzir tempo de recuperação em adultos hospitalizados com evidências de infecção no trato respiratório inferior.[11] A associação lopinavir/ritonavir foi avaliada em estudo randomizado, controlado aberto em pacientes adultos hospitalizados e não mostrou benefício em comparação com a terapia padrão.[12] Outros antivirais como favipiravir e umifenofir têm sido avaliados para a terapêutica da COVID-19 com alguma evidência na redução do tempo de doença, porém sem análise e de desfecho clínico, sendo necessário aguardar resultados de estudos em andamento.[13,14]***
- ***Entre os medicamentos anti-parasitários, apesar da ivermectina apresentar efeito antiviral em estudos in vitro, com concentrações que seriam maiores do que o obtido com as doses habituais utilizadas em humanos,[15,16] não há ensaios clínicos randomizados publicados até o momento, com metodologia apropriada, que tenham comprovado sua eficácia e segurança no tratamento da COVID-19, sendo necessário aguardar os resultados de ensaios clínicos que estão em andamento. O mesmo se aplica à nitazoxanida, que apesar de evidências in vitro de ação,[17–19] há necessidade de se aguardar os resultados dos estudos clínicos que estão em andamento. Em 10 de julho de 2020 a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) publicou uma nota alertando e esclarecendo que não existem até o momento estudos conclusivos que comprovem o uso de ivermectina para o tratamento da COVID-19 e que as indicações não previstas em bula são de escolha e responsabilidade do prescritor.[20]***
- ***Em relação ao uso de plasma de convalescentes, há relatos descritos em séries de casos do seu potencial benefício, no entanto, em um estudo clínico randomizado, que incluiu pacientes com doença respiratória severa por SARS-CoV-2, não houve evidência de melhora em 28 dias, ao se utilizar essa terapia adicionalmente à terapia padrão.[21]***
- ***Sobre os anticoagulantes, todo o paciente hospitalizado com COVID-19 deve receber terapia anticoagulante como profilaxia, exceto se houver contraindicações específicas. A dose terapêutica está recomendada apenas nos casos confirmados de trombose venosa profunda ou trombose pulmonar detectada por métodos diagnósticos complementares.[22,23]***
- ***Sobre terapia precoce, até o presente momento, não há nenhum medicamento com evidência científica para a indicação precoce nas formas mais leves da doença. O tratamento nesta fase é de suporte, com o uso de sintomáticos (antipiréticos e analgésicos) e hidratação.***

INTRODUÇÃO

A identificação urgente de possíveis estratégias de tratamento da infecção por SARS-CoV-2 é uma prioridade. Até o momento, não existe um consenso sobre o melhor tratamento farmacológico para pacientes com COVID-19. As terapias em pesquisa incluem novos e antigos agentes disponíveis, sendo pesquisados em ensaios clínicos ou por meio de uso compassivo.[24]

O SARS-COV-2 expressa proteínas virais em sua superfície externa que facilitam a ligação às células hospedeiras através da enzima de conversão da angiotensina 2 (ACE2).

O SARS-CoV-2 é um coronavírus com fita simples de RNA que se replica através do recrutamento de proteínas não-estruturais (protease do tipo 3-quimotripsina, protease do tipo papaína, helicase e RNA polimerase dependente do RNA), proteínas estruturais (glicoproteínas *spike*) e proteínas acessórias.[25] Devido a semelhança estrutural com outros vírus diversas terapias antivirais têm sido testadas.

Análogos de nucleosídeos disponíveis para HIV e vírus respiratórios podem ter um papel terapêutico no bloqueio da síntese de RNA, visando a RNA polimerase dependente de RNA encontrada em SARS-CoV-2. Além disso, os inibidores de protease de HIV atualmente disponíveis exibiram alguma atividade *in vitro* contra a protease semelhante à 3-quimotripsina encontrada na SARS.[26,27]

Outras proteínas não estruturais ou acessórias têm um papel em possíveis alvos terapêuticos em desenvolvimento.[28] Por outro lado, não direcionando diretamente para replicação viral, outras abordagens terapêuticas que têm sido estudadas, têm por objetivo modular o sistema imunológico inato para atacar o vírus ou inibir citocinas que são reguladas positivamente durante a replicação viral para atenuar a resposta fisiológica à doença.[24,25,28]

Dessa forma, diante dos vários alvos que têm sido avaliados para a terapia farmacológica de COVID-19, este artigo de revisão tem por objetivo apresentar as principais estratégias terapêuticas e resumir o que pode ser considerado para a prática clínica nesse momento.

CLASSES TERAPÊUTICAS

Antivirais

Análogos do Nucleosídeo

Ribavirina

Ribavirina é um análogo de nucleosídeo de purina que tem efeito através da inibição da síntese de RNA viral. O RNA é presente em muitos vírus, razão pela qual a ribavirina foi estudada em diversas doenças virais, incluindo hepatite B, C e vírus sincicial respiratório.[26] Devido à falta de dados, e a importante toxicidade e efeitos colaterais desta medicação, seu uso deve ser considerado com precaução.

Alguns estudos estão sendo realizados comparando associação da ribavirina com lopinavir/ritonavir (NCT04276688)[29] e com Interferon (ChiCTR2000029387).[30] Dados *in vivo* sugerem que as concentrações séricas de ribavirina necessárias para reduzir efetivamente a replicação viral são maiores do que as que são seguramente alcançáveis em seres humanos, e muitos estudos questionam eficácia.[25,26]

Favipiravir (Tabela 2)

O favipiravir, um medicamento licenciado no Japão para tratamento da gripe, é outro agente potencial devido à sua atividade contra um amplo espectro de vírus RNA, incluindo coronavírus.[31] Há um ensaio clínico da China com resultados

publicados que comparou favipiravir com grupo controle em uso de lopinavir/ritonavir em estudo aberto e não randomizado, em pacientes com doença leve/moderada. Apesar de ter mostrado clareamento viral mais rápido (mediana 4 dias [2,5-9] x 11 [8-13]) e maior melhora radiológica (91,43% x 62,22%) no grupo favipiravir, não foram avaliados desfechos clínicos.[14]

Um outro estudo randomizado 1:1, controlado, aberto e multicêntrico envolvendo pacientes adultos com COVID-19 comparou favipiravir (1600 mg 12/12h no D1 e depois 600 mg 12/12h) com umifenovir (200 mg 8/8h) por 10 dias. Nessa análise não houve diferença na recuperação cínica no D7 entre os dois grupos (71/116 para favipiravir e 62/120 para umifenovir), porém favipiravir teve melhor resultado em reduzir a latência da febre e tosse com diferença de 1,7 dias.[32] Há vários outros estudos que estão em andamento para avaliar o favipiravir para o tratamento da COVID-19.[24,27]

Inibidores de Neuraminidase

Oseltamivir

O oseltamivir é um medicamento aprovado para o tratamento da Influenza A e B.[33] Esta droga tem como alvo a neuraminidase distribuída na superfície do vírus influenza para inibir sua propagação no corpo humano.[34] Durante a epidemia na China, que ocorreu inicialmente durante o pico da estação de influenza, muitos pacientes receberam empiricamente oseltamivir.[35] No entanto, não há evidência até o momento de atividade *in vitro* comprovada desta droga contra SARS-CoV-2. Também não há um papel definido no manejo da COVID-19, uma vez que influenza tenha sido excluída.[36]

Inibidores de Protease

Lopinavir/Ritonavir (Tabela 2)

Lopinavir é um inibidor de protease do ácido aspártico desenvolvido para o tratamento do HIV. A lógica da terapêutica do lopinavir com ritonavir (LPV/r) para COVID-19 surge de estudos i*n vitro* que demonstram inibição da protease semelhante à 3-quimotripsina encontrada em novos coronavírus. No entanto, o LPV foi projetado especificamente para corresponder à estrutura do local catalítico C2 na protease do ácido aspártico do HIV.[24]

Existem alguns estudos que avaliaram a utilidade clínica do LPV/r como monoterapia e em combinação com outras terapias como umifenovir, ribavirina e o interferon (IFN).

Um estudo chinês avaliou uma coorte retrospectiva de 16 pacientes que receberam arbidol e LPV/r em combinação versus 17 pacientes que receberam apenas LPV/r em monoterapia. O grupo de terapia combinada teve menor intervalo para clareamento do RT-PCR SARS-CoV-2 e melhores resultados na evolução da tomografia, porém foi um estudo com um número muito pequeno de pacientes.[37]

Em uma série de casos descritivos de cinco pacientes em Singapura que receberam LPV/r 200-100 mg duas vezes diariamente por 14 dias, três pacientes apresentaram reduções nos requisitos de ventilação nos três dias seguintes ao início do tratamento, enquanto dois apresentaram insuficiência respiratória progressiva.[38]

Por outro lado, em um ensaio clínico randomizado, controlado e aberto, incluindo pacientes hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2, pacientes que receberam LPV/r 400 a 100 mg duas vezes ao dia por 14 dias versus grupo controle sem droga antiviral, não demonstrou benefício clínico do uso de LPV/r, nem mesmo diferença em carga viral em comparação com a terapia padrão (oxigênio suplementar, ventilação invasiva ou não invasiva, antibióticos, vasopressores, terapia renal substitutiva e oxigenação extracorpórea)[39]

Outro estudo, também prospectivo, de Li e colaboradores, comparou LPV/r com umifenovir, tendo grupo controle sem uso de medicação, e não viu diferença na negativação da carga viral. Por outro lado, os braços com uso de medicação apresentaram mais efeitos adversos.[40]

Outros dois estudos também buscaram o desfecho de negativação de carga viral em secreção respiratória, mas sem grupo controle e em pacientes sem gravidade. O primeiro, prospectivo com 86 pacientes comparou LPV/r + ribavirina + interferon com monoterapia com LPV/r, com maior negativação da carga viral no grupo da terapia combinada (média de 7 x 12 dias).[41] O segundo, retrospectivo com 50 pacientes comparou LPV/r com arbidol, documentando negativação da carga viral em 7 dias maior no grupo arbidol (50% x 23%). Nenhum desses estudos documentou diferença em desfechos clínicos.[42]

Análogo da adenosina

Remdesivir (Tabela 2)

Remdesivir é um análogo da adenosina, inicialmente desenvolvido para tratamento de infecções por Ebola, que tem sido considerado um antiviral promissor contra uma grande variedade de vírus de RNA, incluindo SARS-CoV-2, ao ter demonstrado diminuição da replicação viral.[24] Estudos *in vitro* em culturas de células epiteliais das vias aéreas humanas como modelo pulmonar encontraram atividade deste composto contra os coronavírus.[43]

Recentemente foi publicada uma coorte de pacientes graves hospitalizados por COVID-19, tratados com remdesivir em uso compassivo, ocorrendo melhora clínica em 36 dos 53 pacientes (68%)[44]

Wang Y. e colaboradores realizaram um estudo multicêntrico randomizado, duplo cego controlado por placebo em 10 hospitais da China. Entre 06 de fevereiro e 12 de março de 2020, 237 pacientes foram incluídos e randomicamente selecionados para receber remdesivir (158 pacientes) ou placebo (79 pacientes). O desfecho primário foi tempo para melhora clínica em dias a partir da randomização. Neste estudo, remdesivir não foi associado a diferença no tempo para melhora clínica (OR 1,23 (IC 95% 0,87-1,75).[45]

Beigel e colaboradores também conduziram um estudo duplo-cego, randomizado, placebo controlado com remdesivir intravenoso em pacientes hospitalizados com pneumonia por COVID-19. Resultados preliminares de 1059 pacientes incluídos (538 remdesivir x 521 placebo) indicaram que aqueles que receberam remdesivir tiveram uma média de tempo de recuperação de 11 dias (IC 95% 9 -12) comparado com 15 dias (IC 95% 13-19) naqueles que receberam placebo. Análise de mortalidade de *Kaplan Meier* em 14 dias foi de 7,1% com remdesivir e 11,9% com placebo (OR 0,70; IC 95% 0,47-1,04).[11]

Inibidor de fusão

Umifenovir (Arbidol®)

Umifenovir, um medicamento usado para profilaxia e tratamento de influenza e infecções virais respiratórias, tem como principal mecanismo de ação bloquear a fusão da membrana célula-vírus, bem como a fusão endossomo-vírus através da incorporação nas membranas celulares e interferência na rede de fosfolipídios de ligação de hidrogênio.[33,46]

Um estudo de coorte retrospectivo relatou que, com-

parado ao grupo único LPV/r, a combinação de umifenovir e LPV/r mostrou aumento da taxa de conversão negativa de SARS-CoV-2 e melhora nos resultados da tomografia computadorizada de tórax, porém foi um estudo pequeno com apenas 16 e 17 pacientes em cada grupo.[37]

Um estudo clínico Chinês (NCT04252885 – ELACOI) controlado, randomizado (2:2:1) para acessar a eficácia e segurança de monoterapia com lopinavir/ritonavir (LPV/r) ou umifenovir, para tratar pacientes com COVID-19 leve a moderada, incluiu 86 pacientes, sendo LPV/r (34 pacientes), umifenovir (35 pacientes) e nenhuma medicação antiviral (17 pacientes) como grupo controle. Nesse estudo, o desfecho primário que era a taxa de negativação do RT-PCR, foi similar entre os grupos.[40]

Outro ensaio clínico randomizado, aberto, multicêntrico em andamento (NCT04260594) pretende avaliar taxa de negativação de RT-PCR na primeira semana de tratamento com umifenovir versus terapia padrão selecionada pelo investigador para tratar pacientes com pneumonia por COVID-19.[47]

Imunomoduladores

Corticosteroides (Tabela 2)

Injúria pulmonar aguda e síndrome do desconforto respiratório agudo são parcialmente causados pela resposta imune. Corticosteroides suprimem inflamação pulmonar, mas também podem inibir resposta imune e clareamento do agente patogênico.[48]

Em uma meta-análise sobre tratamento de SARS, Stockman e colaboradores concluíram que, *in vitro,* nenhum estudo foi achado sobre o efeito citopático sozinho contra SARS-CoV. Em pacientes com SARS, os achados também foram inconclusivos sendo ressaltados os efeitos de atraso no clareamento viral na primeira semana de doença, diabetes, necrose avascular e psicose. Já em pacientes com desconforto respiratório agudo, três estudos clínicos examinaram a mortalidade e verificaram que dose alta em tempo curto (2 dias) não mostrou benefício, porém, um regime de dose 2 mg/kg por dia por duas semanas mostrou possível evidência de melhora.[49]

Um estudo investigou a associação de terapia com corticosteroide na mortalidade e clareamento viral em pacientes críticos com MERS, em centros da Arábia Saudita, entre setembro e outubro de 2015. De acordo com este estudo, entre 309 pacientes, 151 receberam corticosteroide, iniciado em média 3 dias da admissão na UTI. Pela análise ajustada, a terapia com corticosteroide não foi associada com diferença na mortalidade, mas sim com atraso no clareamento do RNA viral da MERS.[50]

Segundo o guia da Campanha de Sobrevivência da Sepse no manejo de pacientes adultos criticamente doentes com COVID-19, elaborado através de um painel de 36 especialistas em 12 países, o uso do corticosteroide sistêmico em pacientes mecanicamente ventilados com desconforto respiratório agudo foi recomendado, porém com fraca evidência. No entanto devido à baixa qualidade das evidências, alguns representantes do painel preferiram não realizar uma recomendação até que uma referência direta de melhor qualidade esteja disponível.[51]

Em 16 de junho de 2020,[52] a Universidade de Oxford publicou um comunicado sobre o estudo RECOVERY (*Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy*) *NCT04381936)*[53] revelando resultados promissores com o uso de dexametasona em pacientes graves e impacto em mortalidade e, em 22 de junho de 2020, foi divulgada uma versão *pre print* da publicação.[10]

Um total de 2104 pacientes foram randomizados para receber 6 mg de dexametasona uma vez por dia (por via oral ou endovenosa) por até dez dias (ou antes se o paciente recebesse alta) e foram comparados com 4321 pacientes randomizados apenas para os cuidados habituais. Nesta população estudada, 454 (21,6%) alocados no grupo da dexametasona e 1065 (24,6%) pacientes do grupo de cuidados habituais morreram em 28 dias (RR ajustado pela idade foi de 0,83; IC 95% 0,74-0,92; p<0,001). A proporção absoluta de redução da taxa de mortalidade variou significativamente dependendo do nível de suporte respiratório. Em pacientes com ventilação mecânica a taxa de mortalidade foi de 29% *vs.* 40,7%, RR 0,65 (IC 95% 0,51-0,82; p < 0,001); entre os que receberam apenas oxigenioterapia foi de 21% vs. 25%, RR 0.80 (IC 95% 0,70-0,92; p=0,002); mas, entre aqueles que não receberam suporte respiratório, não houve diferença (17% *vs.* 13,2% ; IC 95% 0,93-1,61; p = 0,14).[10]

Apesar da relevância dos achados, é importante destacar que o estudo não teve um grupo controle placebo, não é duplo cego e na versão preliminar da publicação não deixa descrito quais foram os cuidados habituais do grupo comparador. Ainda foram incluídos na análise 1170 pacientes que não tinham um RT-PCR positivo para SARS-CoV-2. Também, importante considerar que, em cenários onde a mortalidade for menor para pacientes em ventilação mecânica ou uso de oxigenioterapia, talvez esses achados não possam ser generalizados. Aguarda-se a publicação final e os comentários.

Interferon

Interferon (INF) são uma família de polipeptídios endógenos produzidos primariamente por células do sistema imune em resposta a uma variedade de estímulos celulares ou virais potencialmente ameaçadores. Uma vez produzidos, ligam-se à superfície da célula ativando fatores de transcrição citoplasmáticos que são transportados ao núcleo e ligam-se a regiões de genes promotores, que regulam as atividades celulares.[54]

Basicamente existem dois tipos de interferon (IFN) que mediam as respostas imunes, o interferon tipo I, que inclui IFN-α IFN-β e o Tipo II (IFN- γ). Os IFN-α IFN-β liga-se a um receptor comum e são produzidos por leucócitos e fibroblastos. Já o IFN- γ por definição não é só um interferon, mas também uma linfoquina, um produto exclusivo dos linfócitos. Interferons são definidos por sua atividade antiviral contra muitos vírus. O alvo do interferon é a célula e não o vírus propriamente dito. A ligação à superfície celular induz a um estado celular menos permissivo à replicação viral.[55]

Estudos *in vitro* demostraram uma redução na replicação viral do SARS e MERS-CoV com Interferon alfa e beta. Pacientes com MERS-CoV que foram tratados com uma associação ribavirina e INF-α tiveram melhor sobrevida, porém não há evidência ainda para sustentar o uso para infecção por SARS-CoV-2.[24,56] Isso não diminuiu a aplicação potencial dessa terapia e os pesquisadores aguardam os resultados de estudos em andamento que avaliam a eficácia do IFN alfa 2b como parte da terapia combinada com ribavirina para COVID-19, a fim de elucidar qualquer benefício do tratamento com IFN .[41,57]

Um ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado, fase II em adultos admitidos em um hospital em Hong Kong incluiu 86 pacientes no grupo que usou interferon-beta-1b, LPV/r e ribavirina e 41 pacientes no grupo LPV/r verificou que a terapia tripla foi mais eficaz em negativar o *swab* nasofaríngeo. Nenhum paciente morreu no estudo.[29]

Imunoglobulina Humana Intravenosa

Há poucas evidências de que a Imunoglobulina Humana Intravenosa (IGIV) tenha algum benefício no tratamento da infecção pelo novo coronavírus.

Um estudo em *pre print*[58] de coorte retrospectivo multicêntrico envolveu 325 pacientes críticos com COVID-19, de 23 de dezembro de 2019 a 31 de março de 2020. Em 174 casos foram utilizados IGIV, e 151 casos não. Comparados com as características basais entre dois grupos, os resultados mostraram que os pacientes do grupo IGIV apresentaram escores de gravidade maiores, além de altos níveis plasmáticos de IL-6 e lactato, menor contagem de linfócitos e índice de oxigenação (todos p < 0,05). Não houve impacto em mortalidade geral de 28 e 60 dias. A internação hospitalar e a duração total da doença foram maiores no grupo IGIV (p <0,001). Os fatores de risco foram classificações clínicas (OR 0,126; IC 95% 0,039-0,413; p = 0,001) e uso de IGIV (OR 0,252; IC 95% 0,107-0,591; p = 0,002) com o modelo de riscos proporcionais COX. A análise de subgrupos mostrou que apenas em pacientes com tipo crítico, a IGIV poderia reduzir significativamente a mortalidade em 28 dias, diminuir a resposta inflamatória e melhorar algumas funções orgânicas (todos p < 0,05); e a aplicação da IGIV no estágio inicial (admissão ≤ 7 dias) com dose alta (>15 g/dia) mostrou redução significativa da mortalidade em 60 dias nos pacientes do tipo crítico.[39]

Soro de Convalescentes e Anticorpos Monoclonais

Soro de convalescentes (Tabela 2)

Existem evidências de que soro de convalescentes de pacientes que tenham se recuperado de infecções virais poderiam ser usados como uma opção terapêutica sem ocorrência de sérios eventos adversos. O mecanismo proposto de benefício é a transferência de imunidade passiva em um esforço para restaurar o sistema imunológico durante doenças críticas e neutralizar o vírus para suprimir a viremia. Esta modalidade de tratamento já foi utilizada em situações relacionadas à SARS, Ebola e H1N1 com resultados diversos.[60]

Em uma revisão retrospectiva com dados preliminares de pacientes com SARS tratados com soro de convalescentes foi identificada uma resposta favorável naqueles que deterioraram a despeito de ribavirina e alta dose de corticosteroides comparado àqueles que continuaram apenas com alta dose de corticosteroides.[61]

Em uma série de 5 casos de pacientes críticos que receberam metilpredinisolona, antivirais (LPV/r, favipiravir, darunavir) e interferon alfa 1b e que receberam transfusão de soro de convalescentes houve melhora da temperatura corporal, do escore de gravidade e carga viral.[62]

Outras três séries de casos relatam melhora clínica dos pacientes após a transfusão do soro de convalescentes em pacientes que receberam ou não outras terapias (antivirais, corticosteroides).[63–65]

Em um estudo retrospectivo, observacional que coletou dados de 21 pacientes que necessitaram de internação em terapia intensiva e receberam (6 pacientes) ou não (15 pacientes) soro de convalescentes, apesar de mostrar tempo menor de duração dos sintomas de doença nos pacientes que receberam transfusão, não houve diferença significativa em relação ao grupo controle na mortalidade e no tempo de excreção viral.[21]

Li e colaboradores realizaram um estudo clínico randomizado, aberto, multicêntrico em sete centros médicos em Wuhan, no qual foram incluídos 101 pacientes, sendo 52 no grupo para uso de soro de convalescentes e 51 pacientes recebendo tratamento padrão (que envolvia medicamentos antivirais, antimicrobianos, corticoides, imunoglobulina humana e outros medicamentos sintomáticos. O tratamento com plasma convalescente foi associado a uma taxa de negativação da PCR viral após 72 horas em 87,2% do grupo de plasma convalescente *vs* 37,5% do grupo controle (OR 11,39; IC 95% 3,91-33,18; p < 0,001). Entre os pacientes com COVID-19 grave ou com risco de vida, terapêutica com soro de convalescentes adicionada ao tratamento padrão, em comparação com o tratamento padrão isolado, não resultou em melhora estatisticamente significativa.[66]

Tocilizumabe

Pacientes críticos com COVID-19 apresentam níveis aumentados de citocinas, incluindo IL-6 e fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF). A IL-6 pode ser um fator-chave da robusta resposta inflamatória nos pulmões de pacientes de UTI (Unidade de Terapia Intensiva) com COVID-19.[67]

Tocilizumabe é um anticorpo monoclonal contra a interleucina 6 (IL-6) que tem sido avaliado como uma terapia alternativa para o tratamento de pacientes com apresentações graves da COVID-19.[7]

Um estudo retrospectivo com 15 pacientes infectados pela COVID-19 em Wuhan que usaram tocilizumabe em combinação (8 pacientes) ou não (7 pacientes) com corticosteroides mostrou redução no nível de IL-6 em 10 pacientes. Nos pacientes que falharam ao uso de tocilizumabe foi observado um aumento importante nos níveis de IL-6.[7]

Em um trabalho descritivo com 21 pacientes, 75% tiveram melhora da ventilação e todos tiveram alta.[68]

Em um estudo prospectivo italiano, 100 casos consecutivos admitidos com pneumonia confirmada por COVID-19 e desconforto respiratório agudo necessitando de suporte ventilatório foram identificados para a administração de tocilizumabe. A medicação foi administrada na dose de 8mg/kg em duas infusões separadas por 12 horas. Uma terceira infusão foi opcional baseado na resposta clínica. A análise após 10 dias mostrou que a condição respiratória melhorou em 77 (77%), dos quais 61 mostraram uma melhora significativa nas opacidades bilaterais na radiografia de tórax e 15 receberam alta do hospital. A condição respiratória piorou em 23 pacientes, dos quais 20 (20%) morreram.[8]

Um estudo americano avaliou a eficácia e a segurança do uso de tocilizumabe em uma coorte de 154 pacientes com COVID-19 que utilizaram ventilação mecânica, dos quais 78 receberam tocilizumabe e 76 não. A dose padrão de tocilizumabe foi de 8 mg/kg (máximo 800 mg) x 1; doses adicionais foram desencorajadas. O desfecho primário foi a probabilidade de sobrevivência pós-intubação; os desfechos secundários incluíram superinfecções. O seguimento mediano foi de 47 dias (28-67 dias). Os pacientes tratados com tocilizumabe eram mais jovens (média de 55 vs. 60 anos), menos propensos a ter doença pulmonar crônica (10% vs. 28%), e tinham menores valores de d-dímero no momento da intubação (mediana 2,4 vs. 6,5 mg/dL). Tocilizumabe foi associado com uma redução de 45% no risco de morte [razão de risco 0,55 (IC95% 0,33-0,90)]. Embora o tocilizumabe tenha sido associado a uma proporção aumentada de pacientes com superinfecções (54% vs. 26%; p<0,001), não houve diferença na taxa de letalidade por 28 dias entre pacientes tratados com tocilizumabe com versus sem superinfecção [22% vs. 15%; p=0,42]. *Staphylococcus aureus* foi responsável por mais de 50% de pneumonia bacteriana.[9]

Embora a inibição da IL-6 tenha recebido atenção significativa, questões importantes permanecem em relação à quando o tocilizumabe pode ser usado para prevenir a síndrome de liberação de citocinas que ocorrem nos pacientes com COVID-19, e à identificação de características que tornem os pacientes elegíveis a responder melhor à esta medicação, bem como as considerações em relação à combinação com corticosteroides ou outros inibidores de citoquinas.[69]

Siltuximabe

Estudo observacional com 30 pacientes graves em suporte ventilatório demonstrou taxa de mortalidade em 30 dias estatisticamente significante menor naqueles tratados com siltuximabe comparativamente a 188 pacientes com tratamento de suporte clínico (HR 0,462; IC 95% 0,221-0,965); p = 0,0399). Entretanto, requer validação com ensaios clínicos randomizados.[70]

Anti JAK (Tabela 2)

COVID-19 tem como uma de suas complicações a resposta inflamatória exacerbada com produção maciça de citoquinas e interleucinas. Inibidores de Janus Kinase (anti-JAK) são drogas que visam atuar na liberação de interleucina-6 (IL6) e outras citoquinas com sinalização JAK dependentes e são vistas como possíveis opções terapêuticas para o tratamento em doentes graves.

O único estudo publicado até o momento com baricitinib é aberto, prospectivo, não randomizado, com grupo controle retrospectivo. Avaliou número pequeno de doentes (n=12) que apresentavam doença leve/moderada. A droga foi prescrita complementando o tratamento padrão realizado na unidade (lopinavir/ritonavir). Foi observado melhora dos sintomas respiratórios, febre, PCR e MEWS no grupo da terapia combinada com baricitinib, assim como maior número de altas hospitalares após 14 dias (58% vs 8%). Houve maior necessidade de UTI no grupo controle (33% vs 0%). Não foram documentados efeitos adversos importantes.[71]

Outros

Cloroquina e Hidroxicloroquina (Tabela 2)

O potencial efeito antiviral da cloroquina é conhecido para uma grande variedade de vírus incluindo o SARS-CoV. Os análogos da cloroquina são bases fracas que, em sua forma não protonada, penetram e concentram-se em organelas intracelulares ácidas, como endossomos e lisossomos. Uma vez presentes intracelularmente, os análogos da cloroquina tornam-se protonados e aumentam o pH intravesicular. Alterações do pH mediadas por cloroquina podem resultar em inibição precoce da replicação viral por interferência com entrada viral mediada por endossomas ou transporte tardio do vírus envolvido.[24,72]

Este mecanismo se traduz no papel potencial dos análogos da cloroquina no tratamento de COVID-19, e parece interferir na glicosilação terminal da expressão do receptor ACE2, o que impede a ligação ao receptor SARS-CoV-2 e a subsequente disseminação da infecção. Há evidências de que a cloroquina tem efeito *in vitro* contra o COVID-19.[73,74]

Estudos clínicos e séries de casos demonstraram que a hidroxicloroquina tem um efeito semelhante, diminuindo a carga viral.[75] Alguns estudos sugerem benefício quando utilizada associada a outros medicamentos, como a azitromicina.[76] Porém, é necessário cautela quando utilizada nesta associação, pelo risco de prolongamento do intervalo QT.[4]

Recente publicação avaliou a análise de registro multinacional do uso de hidroxicloroquina ou cloroquina com ou sem macrolídeo para tratamento de COVID-19, com dados de 671 hospitais em seis continentes. De um total de 96.032 pacientes, 14.888 pacientes estavam nos grupos de tratamento e 81.144 pacientes estavam no grupo controle, sendo que 10.698 (11,1%) pacientes morreram no hospital. No entanto, após um curto período da publicação, foi emitida uma nota pelos editores do periódico, dizendo que o estudo foi retirado do processo de revisão por pares por não ser possível acessar e auditar os dados originais do estudo, o que causa preocupação com relação à veracidade dos dados.[77]

Outro estudo observacional americano avaliou 1.376 pacientes, sendo 811 tratados com hidroxicloroquina na dose de 600 mg duas vezes ao dia no 1º dia e 400 mg duas vezes ao dia em média por cinco dias. Não houve diferença na necessidade de ventilação mecânica ou morte (desfechos do estudo), mas é digno de nota que os pacientes que fizeram uso da medicação tinham maior gravidade no quadro clínico (definida como PaO2/FiO2 – média 360 (248-431) x 223 (160-303).[78]

Um estudo de coorte, sem grupo controle, realizado em Marselha, França com 1061 pacientes, sugeriu benefício com o uso precoce de hidroxicloroquina e azitromicina. Entretanto, a representatividade da amostra (composta principalmente por mulheres, jovens, sem comorbidades) e a ausência de controle satisfatório não permitem fazer esta conclusão.[79] Foi então realizado um outro estudo retrospectivo e com grupo controle, com 3.737 pacientes, sendo 3.119 (83,5%) tratados com hidroxicloroquina e azitromicina (200 mg de hidroxicloroquina oral, três vezes ao dia por dez dias e 500 mg de azitromicina oral no dia 1, seguidos por 250 mg por dia pelos próximos quatro dias, respectivamente) por pelo menos três dias e 618 (16,5%) pacientes tratados com outro regime. De acordo com a análise realizada o tratamento com HCQ-AZ foi associado a uma diminuição do risco de transferência para UTI ou morte (razão de risco (HR 0,18; IC 95% 0,11–0,27), diminuição do risco de hospitalização ≥ 10 dias (HR 0,38; IC95% 0,27–0,54) e menor duração da excreção viral (tempo para PCR negativo; HR 1,29; IC95% 1,17-1,42). O prolongamento do intervalo QTc (> 60 ms) foi observado em 25 pacientes (0,67%), levando à interrupção do tratamento em 12 casos, incluindo 3 casos com intervalo QTc > 500 ms. Não foram observados casos de torsade *de pointe* ou morte súbita.[80] No entanto, a heterogeneidade da população dos dois grupos, a representatividade das amostras e o desenho do estudo podem comprometer as conclusões dos autores. São necessários estudos clínicos randomizados para a avaliação desta intervenção medicamentosa.

Um estudo clínico randomizado com grupo controle, denominado *RECOVERY trial*, coordenado pela Universidade de Oxford da Inglaterra, avaliou 1.542 pacientes hospitalizados com COVID-19 no sistema britânico de saúde pública (NHS) tratados com hidroxicloroquina e comparou com 3.132 pacientes que receberam tratamento habitual. Não houve nenhum benefício clínico nos pacientes tratados com hidroxicloroquina e efeitos colaterais do seu uso foram observados.[3]

Com relação à profilaxia, foi realizado um estudo randomizado, duplo cego, controlado com placebo para avaliar o uso de hidroxicloroquina como medicação profilática após exposição para COVID-19 em 821 pacientes em até 4 dias após a exposição. Foi utilizada dose de 800 mg no momento zero, seguida de 600 mg após 8 horas, e então 600 mg uma vez ao dia até completar cinco dias. Não foi observada diferença na incidência de doença. Maior incidência de efeitos adversos no grupo da hidroxicloroquina, porém sem efeitos adversos graves relatados.[5]

Ainda existem diversos estudos com o uso de cloroquina e hidroxicloroquina em pacientes com COVID-19 em andamento. No entanto, com base nas evidências disponíveis até o momento, não foi possível confirmar um benefício de hidroxicloroquina ou cloroquina, quando utilizado sozinha ou com macrolídeo, nos desfechos hospitalares para o COVID-19. Cada um desses regimes medicamentosos foi associado à diminuição da sobrevida hospitalar e ao aumento da frequência de arritmias ventriculares quando utilizado no tratamento de COVID-19.

"*Solidarity*" é um estudo clínico internacional organi-

zado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e parceiros, para ajudar a encontrar um tratamento eficaz para COVID-19. Este estudo inclui pacientes em vários países com objetivo identificar drogas que possam reduzir a progressão da doença ou aumentar sobrevida. Em 06 de julho de 2020, a OMS divulgou a descontinuação dos braços de hidroxicloroquina e lopinavir/ritonavir do estudo *"Solidarity Clinical Trial for COVID-19 treatments"* por observar a mínima ou nenhuma redução de mortalidade em pacientes hospitalizados comparado ao tratamento padrão. Essa decisão se aplica apenas na condução dos estudos em pacientes hospitalizados e não afeta a possibilidade de avaliação destas drogas em outros estudos como profilaxia pré ou pós-exposição para COVID-19.[6] Ainda há necessidade de se aguardar as publicações.

Nitazoxanida

Nitazoxanida é uma 2- (acetiloxi) -N- (5-nitro-2-tiazolil) benzamida com uma indicação antiprotozoária. A nitazoxanida é metabolizada em seu metabolito ativo tizoxanida, que bloqueia seletivamente a maturação e o movimento intracelular da hemaglutinina viral pós-traducional da influenza, além de bloquear a implantação de proteínas na membrana plasmática. A nitazoxanida pode potencializar a produção de interferon do tipo 1 produzidos pela célula hospedeira, que pode potencializar a atividade antiviral através da inibição da hemaglutinina.[17]

Estudos *in vitro* demonstraram que nitazoxanida inibe replicação de coronavírus canino, murinho e bovino, bem como de coronavírus entérico humano através da inibição da expressão da proteína viral N. Esse mecanismo de ação chamou a atenção para considerar esta droga em estudos com infecção por MERS-CoV e, acredita-se que a nitazoxanida possa ter atividade também contra SARS-CoV-2.[17–19]

Dados de um estudo randomizado, duplo cego, placebo controlado, fase 2b/3 em clínicas de atendimento primário nos Estados Unidos com 624 pacientes incluídos mostrou que o tratamento com nitazoxanida 600 mg duas vezes ao dia por 5 dias foi associado com redução do tempo de sintomas em participantes com influenza não complicada.[81]

Já outro estudo conduzido por Gamiño-Arroyo no México entre 2014 e 2017, duplo cego, randomizado, placebo controlado com 257 participantes não mostrou diferença entre o grupo que usou nitazoxanida para reduzir duração da internação em pacientes internados com influenza.[82]

Atualmente, sete estudos clínicos estão cadastrados na plataforma clinicaltrials.gov para avaliar o impacto dessa droga como alternativa para tratamento das formas moderadas e graves do COVID-19.[83]

Ivermectina

Ivermectina, aprovada como agente antiparasitário de amplo espectro, tem demonstrado ação antiviral *in vitro* contra uma série de vírus. A ação proposta de ação da ivermectina contra SARS-CoV-2 envolve a ligação deste composto no heterodímero IMPα/β1 levando a desestabilização e prevenção da ligação da proteína viral e entrada no núcleo e resposta antiviral eficiente.[84]

Um experimento com células infectadas SARS-CoV-2 *in vitro* tratadas com ivermectina mostraram redução de 93% no RNA viral em 24 horas; ainda 98% de redução do RNA associado à célula, e em 48 horas o efeito de redução da carga viral foi 5.000 vezes maior, quando comparado com grupo controle, o que resultou na efetiva perda de todo o material viral em 48 horas.[15]

No entanto, as concentrações aplicadas no estudo *in vitro* representam cerca de 50 a 100 vezes o pico de concentração plasmática da droga (Cmax), quando administrada na dose usual 200 µg/kg (14mg in a 70kg adulto), chamando a atenção para a necessidade primária de estudos de Fase 1 antes de se indicar uso em doses acima daquelas aprovadas,[85] bem como a necessidade de estudos clínicos para verificar os possíveis benefícios na sua utilização no tratamento da COVID-19.[16] No momento, vários estudos utilizando ivermectina com ou sem combinações para o tratamento da COVID-19 estão em andamento de acordo com os registros do *ClinicalTrials.gov.*

Em 10 de julho de 2020 a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) publicou uma nota alertando e esclarecendo que não existem até o momento estudos conclusivos que comprovem o uso desse medicamento para o tratamento da COVID-19 e que as indicações não previstas em bula são de escolha e responsabilidade do prescritor.[20]

Anticoagulante (Tabela 2)

Pacientes críticos, de forma geral, representam alto risco para tromboembolismo venoso (TEV) por uma conjunção entre fatores de risco do hospedeiro (idade, imobilização, obesidade, sepse, falências respiratória e cardíaca) e fatores da UTI, como sedação, imobilização, vasopressores, cateteres venosos centrais.

Na COVID-19, coagulopatia parece ser frequente em pacientes que evoluem para óbito, sendo a elevação do D-dímero considerado um importante marcador deste estado de hipercoagulabilidade. Ainda, pacientes hospitalizados, com fatores de risco para TEV, com COVID-19 grave cursam com maior risco para complicações da coagulopatia associada, considerando-se o dano endotelial, a trombose e oclusão microvascular, e mecanismos autoimunes envolvidos na imunopatogênese dessa infecção por SARS-CoV-2, diferente da coagulação intravascular disseminada (CIVD) que ocorre nos quadros de sepse, os quais cursam com trombocitopenia.[22,86–88] Acompanhamento de marcadores laboratoriais relacionados à hemostasia no monitoramento da COVID-19 são recomendados.[89]

Baseado no modelo de relação imunotrombótica, o bloqueio da trombina pela heparina pode reduzir a resposta inflamatória. Assim, uma das propriedades da heparina é sua função anti-inflamatória por meio da ligação às citocinas, inibição da quimiotaxia dos neutrófilos e migração leucocitária, neutralização do fator complemento C5a e sequestro de proteínas na fase aguda.[90]

A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) é um das complicações mais comuns na COVID-19, com elevadas concentrações plasmáticas do fator tissular e inibidor de ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), o que contribui para a coagulopatia pulmonar por meio da produção de trombina mediada pelo fator tissular e diminuição da fibrinólise mediada pelo ativador de plasminogênio broncoalveolar, através do aumento PAI-1. Nesse sentido, o tratamento com heparina pode auxiliar na mitigação da coagulopatia pulmonar. A heparina também tem uma ação antagonista às histonas, liberadas a partir da disfunção endotelial provocada pela invasão do microrganismo patogênico, com redução do edema e lesão vascular pulmonar secundário à injuria produzida por lipopolissacarídeos.[86]

Ainda, há um conceito sobre a propriedade antiviral da heparina, estudada em modelos experimentais, através da sua natureza polianiônica, ligando-se a várias proteínas e inibindo a adesão viral. Estudo *in vitro* tem demonstrado que o receptor de ligação à proteína S-1 do SARS-CoV-2 interage com a heparina, porém o benefício clínico está por ser determinado. Assim, vários são os mecanismos pelos quais a heparina pode ser benéfica para o tratamento COVID-19, a depender ainda

de resultados de novos estudos clínicos, incluindo definição de dose correta da heparina de baixo peso molecular (HBPM), para as quais doses profiláticas podem ser adequadas para muitos pacientes, embora inapropriadas para pacientes com elevado índice de massa corporal.[91]

Um estudo para avaliação de incidência de TEV em 81 pacientes com COVID-19, admitidos com pneumonia em UTI, demonstrou TEV em 25% e morte em 40% dentre pacientes sem tromboprofilaxia, nos quais níveis aumentados de D-dímero > 1,5µg/ml foram preditivos para TEV (sensibilidade 85%; especificidade 88,5% e valor preditivo negativo 94,7%), apontando para associação entre coagulopatia com maior mortalidade na COVID-19.[92]

Em outro estudo com 184 pacientes com COVID-19 grave em três diferentes centros na Holanda, 31% desenvolveram um episódio de TEV apesar de submetidos à profilaxia farmacológica, porém com baixas doses de anticoagulantes, o que merece atenção.[93]

Na prática clínica, um estudo retrospectivo com 449 pacientes COVID-19 graves, dos quais 99 (22%) receberam heparina, observou-se menor mortalidade em 28 dias nos pacientes com escore de coagulopatia induzida pela sepse, SIC ≥4, (40,0% *vs* 64,2%, P = 0,029), ou D-dímero > 6-vezes o limite superior da normalidade (32,8% *vs* 52,4%, P = 0,017).[94]

A tabela 1 resume as principais recomendações da Sociedade Internacional para Trombose e Hemostasia (*International Society on Thrombosis and Haemostasis*), Sociedade Americana de Hematologia (American Society of Haematology), Sociedade Brasileira de Trombose e Hemostasia (SBTH) e Comitê de Trombose e Hemostasia da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) para profilaxia de TEV.

O uso de terapia dirigida por cateter e uso de filtros para veia cava inferior deveriam ser restritos às situações mais críticas, ou embolia pulmonar recorrente a despeito da terapia anticoagulante adequada, ou contraindicação absoluta à anticoagulação. Para os casos de insuficiência coronariana aguda, terapia trombolítica com antiagregante plaquetário e anticoagulação plena deveriam ser administrados, exceto se contraindicação. Agentes antitrombóticos parenterais, em geral, não tem maiores interações com terapias sob investigação para COVID-19.[95]

REFLEXÃO

Não prescrever um medicamento sem evidências científicas de benefício e segurança é não colocar os pacientes em risco. É seguir o princípio hipocrático de ética médica *primum non nocere* (acima de tudo, não causar dano).

Segundo Zagury-Orly e Schwartzstein, "Estamos vivendo uma crise biopsicossocial sem precedentes; os médicos devem ser a voz da razão e liderar pelo exemplo. Devemos raciocinar criticamente e refletir sobre os vieses que podem influenciar nossos processos de pensamento, avaliar criticamente as evidências para decidir como tratar os pacientes e usar observações anedóticas apenas para gerar hipóteses para ensaios que podem ser conduzidos com equilíbrio clínico. Devemos agir com rapidez, mas cuidadosamente, com cautela e razão".[96]

REFERÊNCIAS

1. *CHEN jun, LIU Danping, LIU, Li, LIU Ping, XU Qingnian, XIA Lu, LING Yun, HUANG Dan, SONG Shuli, ZHANG Dandan, QIAN Zhiping, LI Tao, SHEN Yinzhong LH. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate covid-19. J ZheJiang Univ (Medical Sci [Internet]. 2020; Available from: http://www.zjujournals.com/med/EN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03*
2. *Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: Open label, randomised controlled trial. BMJ 2020;369(April):1–11.*
3. *Landray M HP. No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomised-evaluation-of-covid-19-therapy-recovery-trial-on-hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinical-benefit-from-use-of-hydroxychloroquine-in-hospitalised*

Tabela 1. Recomendações sobre profilaxia de TEV em pacientes com COVID-19.

Sociedade	Recomendação para profilaxia TEV
International Society on Thrombosis and Haemostasis	Todos os pacientes, inclusive os não críticos, hospitalizados com COVID-19 devem receber dose profilática de heparina de baixo peso molecular, exceto se contraindicação (sangramento ativo e plaquetas < 25 X109/l)
American Society of Haematology	Todo paciente hospitalizado com COVID-19 deve receber tromboprofilaxia farmacológica com heparina de baixo peso ou fondaparinux (preferível para reduzir contato), exceto se risco de sangramento. Quando anticoagulantes são contraindicados ou se indisponíveis, indicada tromboprofilaxia mecânica (dispositivo para compressão pneumática).
Sociedade Brasileira de Trombose e Hemostasia (SBTH) e Comitê de Trombose e Hemostasia da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH)	Paciente com COVID-19 grave não deve receber anticoagulação empírica em dose terapêutica, na ausência de TEV confirmado. Todo paciente hospitalizado deve receber heparina de baixo peso molecular na dose padrão para tromboprofilaxia, ajustada para o peso corporal e função renal, exceto se contraindicações específicas. Dose terapêutica está recomendada nos casos confirmados (trombose venosa profunda sintomática e assintomática detectada por método diagnóstico complementar; embolia pulmonar (EP) e trombose associada à cateter vascular, exceto quando contraindicado.

Fonte: Adaptado de [22,23]

-patients-with-covid-19

4. Saleh M, Gabriels J, Chang D, Kim BS, Mansoor A, Mahmood E, et al. The Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine and Azithromycin on the Corrected QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection. Circ Arrhythm Electrophysiol 2020;(June):496–504.
5. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. N Engl J Med. 2020;1–9.
6. WHO. Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments [Internet]. 2020. Available from: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments
7. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. J Med Virol 2020;92(7):814–8.
8. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F, et al. 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. Autoimmun Rev. 2020;(January).
9. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, Golob JL, Gandhi TN, Wang L, et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. medRxiv. 2020;2020.05.29.20117358.
10. Peter Horby, Wei Shen Lim, Jonathan Emberson, Marion Mafham, Jennifer Bell, Louise Linsell, Natalie Staplin, Christopher Brightling, Andrew Ustianowski, Einas Elmahi, Benjamin Prudon, Christopher Green, Timothy Felton, David Chadwick, Ka MJL. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 – Preliminary Report. medRxiv [Internet]. 2020; Available from: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1
11. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. N Engl J Med 2020;1–12.
12. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe covid-19. N Engl J Med 2020;382(19):1787–99.
13. Chen C, Huang J, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. medRxiv. 2020;2020.03.17.20037432.
14. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Eng [Internet]. 2020;(January). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7185795/
15. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagsta KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res. 2020;
16. Heidary F, Gharebaghi R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. J Antibiot (Tokyo) [Internet]. 2020;(December 2019). doi: 10.1038/s41429-020-0336-z
17. Rossignol J. Nitazoxanide: A first-in-class broad-spectrum antiviral agent. Antiviral Res [Internet] 2014;110:94–103. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25108173/
18. Rossignol J-F. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. J Infect Public Health [Internet]. 2016;9:227–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27095301/
19. Pepperrell T, Pilkington V, Owen A, Wang J, Hill AM. Review of safety and minimum pricing of nitazoxanide for potential treatment of COVID-19. J virus Erad [Internet] 2020;6(2):52–60. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32405422%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC7213070
20. Brasil Agência Nacional de Vigilância Sanitária A. NOTA DE ESCLARECIMENTO SOBRE A IVERMECTINA [Internet]. 2020. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/nota-de-esclarecimento-sobre-a-ivermectina/219201?p_p_auth=DPwfCDmp&inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fnoticias%3Fp_p_auth%3DDPwfCDmp%26p_p_id%3D10
21. Qing-Lei Zeng, Zu-Jiang Yu, Jian-Jun Gou, Guang-Ming Li, Shu-Huan Ma, Guo-Fan Zhang, Jiang-Hai Xu, Wan-Bao Lin, Guang-Lin Cui, Min-Min Zhang, Cheng Li, Ze-Shuai Wang, Zhi-Hao Zhang Z-SL. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in COVID-19 Patients. J Infect Dis [Internet]. 2020;222(1):38–43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32348485/
22. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. Br J Haematol 2020;189(5):846–7.
23. Orsi FA, De Paula E V., Santos F de O, Teruchkin MM, Campêlo DHC, Mello TT, et al. Guidance on Diagnosis, Prevention and Treatment of Thromboembolic Complications in COVID-19: a position paper of the Brazilian Society of Thrombosis and Hemostasis and the Thrombosis and Hemostasis Committee of the Brazilian Association of Hematology, Hem. Hematol Transfus Cell Ther 2020;(xx):1–9.
24. Barlow A, Landolf KM, Barlow B, Yeung SYA, Heavner JJ, Claassen CW, et al. Review of Emerging Pharmacotherapy for the Treatment of Coronavirus Disease 2019. Pharmacotherapy 2020;40(5):416–37.
25. Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). Nat Rev Drug Discov [Internet] 2020;19(3):149–50. doi: 10.1038/d41573-020-00016-0
26. Tan ELC, Ooi EE, Lin C-Y, Tan HC, Ling AE, Lim B, et al. Inhibition of SARS coronavirus infection in vitro with clinically approved antiviral drugs. Emerg Infect Dis 2004 Apr;10(4):581–6.
27. Jordan PC, Stevens SK, Deval J. Nucleosides for the treatment of respiratory RNA virus infections. Antivir Chem Chemother [Internet]. 2018;26:2040206618764483. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5890544/pdf/10.1177_2040206618764483.pdf
28. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). Drug Discov Ther [Internet] 2020;14(1):58–60. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/ddt/14/1/14_2020.01012/_pdf/-char/en
29. Hung IF. Lopinavir/ Ritonavir, Ribavirin and IFN-beta Combination for nCoV Treatment (NCT04276688) [Internet]. 2020. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04276688
30. Zeng Y. Comparative effectiveness and safety of ribavirin plus interferon-alpha, lopinavir/ritonavir plus interferon-alpha and ribavirin plus lopinavir/ritonavir plus interferon-alphain in patients with mild to moderate novel coronavirus pneumonia ChiCTR200002938 [Internet]. Chinese Clinical Trial Registry. 2020. Available from: http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48782
31. Du YX, Chen XP. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-nCoV Infection.

Clin Pharmacol Ther 2020;0(0):1–6.

32. *Chen C, Huang J, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. medRxiv. 2020 Apr;2020.03.17.20037432.*
33. *Wu R, Wang L, Kuo HCD, Shannar A, Peter R, Chou PJ, et al. An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. Curr Pharmacol Reports [Internet]. 2020; Available from: https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40495-020-00216-7.pdf*
34. *McClellan K, Perry CM. Oseltamivir: A review of its use in influenza. Drugs 2001;61(2):263–83.*
35. *Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA - J Am Med Assoc 2020;323(11):1061–9.*
36. *Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA - J Am Med Assoc 2020;323(18):1824–36.*
37. *Deng L, Li C, Zeng Q, Liu X, Li X, Zhang H, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. J Infect. 2020 Mar;*
38. *Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. JAMA. 2020 Mar;*
39. *Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Mar;*
40. *Li Y, Xie Z, Lin W, Cai W, Wen C, Guan Y, et al. Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial. Med [Internet]. 2020; doi: 10.1016/j.medj.2020.04.001*
41. *Hung IFN, Lung KC, Tso EYK, Liu R, Chung TWH, Chu MY, 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 [Internet] 2020;395(10238):1695–704. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31042-4*
42. *Zhu Z, Lu Z, Xu T, Chen C, Yang G, Zha T. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. J Infect [Internet]. 2020;(March). Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445320301882*
43. *Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. Sci Transl Med. 2017 Jun;9(396).*
44. *Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020 Apr;*
45. *Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet [Internet] 2020;395(10236):1569–78. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9*
46. *Blaising J, Polyak SJ, Pecheur E-I. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: an update. Antiviral Res. 2014 Jul;107:84–94.*
47. *Jieming QU. Clinical Study of Arbidol Hydrochloride Tablets in the Treatment of Pneumonia Caused by Novel Coronavirus NCT04260594 [Internet]. ClinicalTrials.gov; 2020. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04260594*
48. *Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet (London, England) 2020 Feb;395(10223):473–5.*
49. *Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. PLoS Med. 2006 Sep;3(9):e343.*
50. *Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2018 Mar;197(6):757–67.*
51. *Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med. 2020 Mar;*
52. *Landray PH. Low-cost dexamethasone reduces death by up to one third in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19 [Internet]. Oxford University News Release. 2020. Available from: https://www.recoverytrial.net/files/recovery_dexamethasone_statement_160620_final.pdf*
53. *ClinicalTrials.gov. Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY) [Internet]. 2020. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04381936*
54. *Skalla K. The Interferons. Semin Oncol Nurs [Internet] 1996;12(2):97–105. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8727797/*
55. *Giese M, Kirchner H. Interferons and Their Effects. Oncol Res Treat [Internet] 1988;11(4):151–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2460811/*
56. *Haagmans BL, Kuiken T, Martina BE, Fouchier RAM, Rimmelzwaan GF, van Amerongen G, et al. Pegylated interferon-alpha protects type 1 pneumocytes against SARS coronavirus infection in macaques. Nat Med 2004 Mar;10(3):290–3.*
57. *Zhao JZ. Efficacy and Safety of IFN-α2β in the Treatment of Novel Coronavirus Patients (NCT04293887) [Internet]. 2020. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04293887*
58. *Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. J Med Virol 2020 May;92(5):479–90.*
59. *Ziyun Shao, Yongwen Feng, Li Zhong, Qifeng Xie, Ming Lei, Zheying Liu C, Wang, Jingjing Ji, Huiheng, Liu, Zhengtao Gu, Zhongwei Hu6*, Lei Su MW, Liu Z. Clinical Efficacy of Intravenous Immunoglobulin Therapy in Critical Patients with COVID-19: A Multicenter Retrospective Cohort Study Running head: medRxiv. 2020;*
60. *Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. Lancet Infect Dis [Internet] 2020;20(4):398–400. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32113510/*
61. *Soo YOY, Cheng Y, Wong R, Hui DS, Lee CK, Tsang KKS, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. Clin Microbiol Infect 2004 Jul;10(7):676–8.*
62. *Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. JAMA. 2020 Mar;*
63. *Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(17):9490–6.*
64. *Ahn JY, Sohn Y, Lee SH, Cho Y, Hyun JH, Baek YJ, et al. Use of convalescent plasma therapy in two covid-19 patients with acute respiratory distress syndrome in Korea. J*

Korean Med Sci 2020;35(14):2–9.

65. *Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare-Associated Infections Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009–2010. Infect Control Hosp Epidemiol 2013;34(1):1–14.*
66. *Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19. Jama. 2020;*
67. *Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intensive Care Med [Internet]. 2020; Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32125452/*
68. *Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proc Natl Acad Sci USA 2020;117(20):10970–5.*
69. *Alzghari SK, Acuña VS. Supportive Treatment with Tocilizumab for COVID-19: A Systematic Review. J Clin Virol. 2020;*
70. *Gritti G, Raimondi F, Ripamonti D, Riva I, Landi F, Alborghetti L, et al. IL-6 signalling pathway inactivation with siltuximab in patients with COVID-19 respiratory failure: an observational cohort study. medRxiv [Internet].2020;2020.04.01.20048561. Available from: http://medrxiv.org/content/early/2020/06/20/2020.04.01.20048561.abstract*
71. *Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastri E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. J Infect. 2020;(May).*
72. *Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: An old drug against today's diseases? Lancet Infect Dis 2003;3(11):722–7.*
73. *Fantini J, Di C, Chahinian H, Yahi N. Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. 2020;(January).*
74. *Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. Virol J. 2005;2:1–10.*
75. *Chen Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv. 2020 Apr;*
76. *Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoang VT. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. Travel Med Infect Dis. 2020;(January).*
77. *Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN. Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. The Lancet [Internet] 2020;395(10240):1820. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31324-6*
78. *Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med 2020;2411–8.*
79. *Million M, Lagier J, Gautret P, Colson P, Fournier P, Amrane S, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. 2020; Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1477893920302179?via%3Dihub*
80. *Lagier J-C, Million M, Gautret P, Colson P, Cortaredona S, Giraud-Gatineau A, et al. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: A retrospective analysis. Travel Med Infect Dis. 2020;101791.*
81. *Jason Haffizulla, Aaron Hartman, Melanie Hoppers, Harvey Resnick, Steve Samudrala, Christine Ginocchio MB. Eff ect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated infl uenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial. Lancet Infect Dis 2014;14:609–18.*
82. *Gamiño-Arroyo AE, Guerrero ML, McCarthy S, Ramírez-Venegas A, Llamosas-Gallardo B, Galindo-Fraga A, et al. Efficacy and Safety of Nitazoxanide in Addition to Standard of Care for the Treatment of Severe Acute Respiratory Illness. Clin Infect Dis 2019;69(11):1903–11.*
83. *Stahlmann R, Lode H. Medication for COVID-19-an Overview of Approaches Currently Under Study. Dtsch Arztebl Int 2020;117(13):213–9.*
84. *Sharun K, Dhama K, Patel SK, Pathak M, Tiwari R, Singh BR, et al. Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. Ann Clin Microbiol Antimicrob [Internet] 2020;19(1):23. doi: 10.1186/s12941-020-00368-w*
85. *Bray M, Rayner C, Noël F, Jans D, Wagstaff K. Ivermectin and COVID-19: A report in Antiviral Research, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the authors' responses. Antiviral Res 2020;178.*
86. *Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 2020Apr;18(4):844–7.*
87. *Bassam Atallah, Saad I Mallah WA. Anticoagulation in COVID-19. Eur Hear J - Cardiovasc Pharmacother [Internet]. 2020;1–2. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa036/5827239*
88. *Fei Zhou Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, Yeming Wang, Bin Song, Xiaoying Gu, Lulu Guan YW, Hui Li, Xudong Wu, Jiuyang Xu, Shengjin Tu, Yi Zhang, Hua Chen BC. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet (London, England) 2020;395:1054–62.*
89. *Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Levi M, Clark C, et al. Laboratory haemostasis monitoring in COVID-19. J Thromb Haemost 2020;(April):1–2.*
90. *Connors J, States U, Levy J, States U. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood 2020;2(3):1–21.*
91. *Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. J Thromb Haemost. 2020 Apr;*
92. *Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 2020;18(6):1421–4.*
93. *F.A. Kloka, M.J.H.A. Kruip, N.J.M. van der Meerc, M.S. Arbousd DAMPJG, K.M. Kantf, F.H.J. Kapteina, J. van Paassend, M.A.M. Stalsa, M.V. Huismana HE. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res 2020;191:145–7.*
94. *Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost. 2020 Mar;*
95. *Bikdeli B, Madhavan M V., Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-*

the-Art Review. J Am Coll Cardiol 2020;75(23):2950–73.

96. *Ivry Zagury-Orly RMS. Covid-19 — A Reminder to Reason. N Engl J Med [Internet]. 2020;1–2. Available from: nejm.org*
97. *Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. N Engl J Med 2020;2327–36.*
98. *Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W, Dong Y, Chen L. Treatment With Convalescent Plasma for Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. Chest [Internet] 2020;(March). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32243945/*
99. *Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma. JAMA - J Am Med Assoc 2020;323(16):1582–9.*
100. *Ye M, Fu D, Ren Y, Wang F, Wang D, Zhang F, et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. J Med Virol. 2020;0–1.*
101. *Huang M, Tang T, Pang P, Li M, Ma R, Lu J, et al. Treating COVID-19 with Chloroquine. J Mol Cell Biol. 2020 Apr;*
102. *Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. 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 2020;3(4):e208857.*
103. *Philippe Gautreta, Jean-Christophe Lagiera, Philippe Parolaa, Van Thuan Hoanga, Line Meddeba, Morgane Mailhea, Barbara Doudiera, Johan Courjone, Valérie Giordanengoh V, Esteves Vieiraa, Hervé Tissot Duponta, Stéphane Honoréi, Philippe Colsona E, Chabrièrea, Bernard La Scolaa, Jean-Marc Rolaina, Philippe Brouquia DR. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an openlabel non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020;*
104. *J.M. Molinaa, C. Delaugerreb, J. Le Goffb, D Mela-Limaa, B. Ponscarmea, D. Goldwirte, L. Castro N de. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. Médecine Mal Infect 2020;(50):382–7.*
105. *Yu B, Wang DW, Li C. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19. medRxiv 2020;2020.04.27.20073379.*
106. *Piva S, Filippini M, Turla F, Cattaneo S, Margola A, Fulviis S De, et al. Clinical presentation and initial management critically ill patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in Brescia, Italy. J Crit Care 2020;(58):29–33.*
107. *Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. Am J Transplant. 2020;0–3.*
108. *Chang D, Saleh M, Gabriels J, Ismail H, Goldner B, Willner J, et al. Inpatient Use of Ambulatory Telemetry Monitors for COVID-19 Patients Treated With Hydroxychloroquine and/or Azithromycin. J Am Coll Cardiol [Internet] 2020;75(23):2992–3. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.032*
109. *Mercuro NJ, Yen CF, Shim DJ, Maher TR, McCoy CM, Zimetbaum PJ, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated with Use of Hydroxychloroquine with or without Concomitant Azithromycin among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020;1–6.*
110. *Mahévas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: Observational comparative study using routine care data. BMJ. 2020;369:1–8.*

ANEXO 1

Tabela 2. Resumo dos estudos clínicos disponíveis até o momento sobre medicamentos avaliados para o tratamento de COVID-19.

Tratamento	Referência	País	Desenho/ Intervenção	Amostra	Desfecho Primário	Resultados
				Inibidores de Janus Kinase (anti-JAK)		
Baricitinib	Cantini F et al. Journal of Infection, 2020 (71)	Itália	Ensaio prospectivo, não randomizado. Baricitinib 4 mg/dia + LPV/r 400mg 12/12 h. Controle retrospectivo LPV/r 400mg 12/12 h.	12 pacientes baricitinib + LPV/r vs 12 pacientes LPV/r Doença leve/moderada	Tempo para melhora dos sintomas clínicos Parâmetros laboratoriais Efeitos adversos	Melhora dos sintomas respiratórios no grupo do baricitinib, febre, PCR e MEWS. Maior número de altas hospitalares após 14 dias com o baricitinib (58% vs 8%) Maior necessidade de UTI no grupo controle (33% vs 0%)
				Imunomoduladores		
Corticosteroides (dexametasona)	Horby PW, et. al. medRxiv. 2020 ([10])	Ingla-terra	Ensaio clínico randomizado, controlado, aberto, adaptativo Comparou dexametasona 6mg 1 x ao dia por até 10 dias vs Terapia usual	2.104 pacientes no grupo dexametasona (1.702pacientes com rt-PCR positivo, 213 com resultado negativo e 189 com resultado pendente) vs 4.321 pacientes no grupo da terapia habitual (3.553 com rt-PCR positivo, 397 com resultado negativo e 371 com resultado pendente)	Mortalidade em 28 dias	Óbito em 28 dias: 454 (21,6%) no grupo da dexametasona vs 1.064 (24,6%) no grupo da terapia habitual (RR 0,83; IC95% 0,74-0,92; p<0.001. Em pacientes necessitando de ventilação mecânica redução da mortalidade de 40,7% para 29,0%, RR 0,65; IC95% 0,51-0,82; p<0,001. Em pacientes recebendo terapia com oxigênio não invasiva reduziu de 25% para 21,5%, RR 0,80; IC95% 0,70 – 0,92; p=0,002. Não reduziu mortalidade em pacientes não recebendo terapia com oxigênio.
				Antivirais – Inibidores de Protease		
Lopinavir/ Ritonavir (LPV/r)	Deng L et al. Journal of Infection 2020 ([37])	China	Coorte retrospectiva LPV/r 400/100 mg de 12/12 h + Arbidol 200mg de 8/8 h vs LPV/r 400/100 mg de 12/12 h	33 pacientes Grupo terapia combinada usou menos corticóide (1/6,2%) vs grupo monoterapia (7/41,2%)	Clareamento do virus Melhora/piora da PNM viral no D7 de tratamento	PCR nasofaringe negativo no D7 em (12/75%) no grupo terapia combinada e 6/35% na monoterapia. No D14 15/94% do grupo terapia combinada contra 9/53% na monoterapia tiveram PCR negativo. TC de tórax melhor em 11/69% na terapia combinada e 5/29% na monoterapia no D7 de tratamento.
Lopinavir/ Ritonavir (LPV/r)	Cao B et al. New England Journal of Medicine, 2020 ([12])	China	Ensaio clínico prospectivo, randomizado, controlado e aberto	199 pacientes Grupo terapia padrão vs LPV/r 400/100 mg de 12/12 h	Tempo de melhora clínica Status clínico (escala) no D7, D14 Mortalidade no D21 Duração da ventilação mecânica Duração da hospitalização Tempo tratamento/morte	Sem diferença nos desfechos estudados

Lopinavir/ Ritonavir (LPV/r)	Li, Y et al, MED 2020([40])	China	Ensaio clínico prospectivo, randomizado (2:2:1), controlado.	86 pacientes com doença leve/ moderada. 34 LPV-R vs 35 Arbidol vs 17 sem medicação	Negativação da carga viral em secreção respiratória	Nenhuma das medicações diminuiu a negativação da carga viral. Também não houve ação em sintomas, melhora radiológica. Efeitos adversos nos grupos com medicamentos.
Lopinavir/ Ritonavir (LPV/r) Vs Umifenovir (Arbidol)	Zhu Zhen et al. Journal of Infection, 2020 ([42])	China	Coorte retrospectiva LPV/r 400mg/100mg 12/12 h, 7d vs Umifenovir 0,2 g, 8/8 h	50 pacientes 34 LPV/r vs 16 Umifenovir Sem doença grave	Negativação da carga viral em 7 dias. Efeitos adversos.	Negativação da carga viral em cerca de 50% do grupo Umifenovir e cerca de 23% do grupo LPV/r Sem avaliação clínica.
Lopinavir/ Ritonavir (LPV/r)	Hung IF, et al. Lancet, 2020 ([41])	China	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, aberto, randomizado, fase II LPV/r 400mg/100mg, 12/12 h + Ribavirina 400mg 12/12 h + Interferon 8mU em dias alternados 14 d vs LPV/r 400mg/100mg, 12/12 h, 14 d	86 pacientes terapia combinada vs 41 monoterapia LPV/r Doença leve	Negativação da carga viral, tempo de melhora dos sintomas, duração da internação, mortalidade em 30 d	Terapia combinada teve o tempo médio de negativação da carga viral menor (7x12 d).
				Antivirais – Análogos Nucleotídeos		
Remdesivir	Grein J et al. New England Journal of Medicine, 2020 ([97])	EUA	Coorte de pacientes graves COVID-19, baseado no uso compassivo de Remdesivir 200mg no dia 1 + 100mg/dia por 9 dias.	Pacientes COVID-19 confirmado com RT-PCR e um dos seguintes critérios: SatO2≤94% ar ambiente ou necessidade suplemento O2 Período de 25/jan a 07/março/2020	Seguimento em 28 dias, ou até alta ou óbito. Parâmetros: Progressão da necessidade de suporte oxigênio. Eventos adversos Proporção de melhora clínica Alta ou óbito	Total de 53 pacientes analisados: 68% melhora suporte respiratório 57% pacientes sob VM foram extubados 47% (25/53) obtiveram alta até o último seguimento 84% obtiveram melhora clínica até o D28 de acompanhamento; menor nos pacientes com VM e idosos (≥ 70 anos 13% (7/53) morreram: 6/34 (18%) com VM X 1/19 (5%) sem ventilação invasiva 60% cursaram com eventos adversos: aumento enzimas hepáticas, rash, diarréia, alteração função renal, hipotensão. 23% (12/53) apresentaram eventos adversos graves: disfunção múltipla de órgãos, choque séptico, hipotensão, IRA, principalmente se sob VM
Remdesivir	Wang Y, et al. Lancet 2020 ([45])	China	Estudo randomizado 2:1 (Remdesivir vs placebo), multicêntrico, duplo-cego. Remdesivir: 200mg no primeiro dia + 100mg/ dia até o 2º.-10º. Dia vs Mesmo volume infusão de placebo	237 pacientes >18 anos, com COVID-19 confirmado por RT-PCR + Pneumonia por imagem de tórax + SatO2≤94% ou PaO2/FiO2<300 + <12 dias de sintomas.	Tempo para melhora clínica após 28 dias da randomização (escala NEWS)	Tempo para melhora clínica: sem diferença entre os grupos. 21 dias no grupo Remdesivir vs 23 dias no grupo placebo HR 1,23 [IC95%: 0,87–1,75]; Mortalidade em 28 dias: 14% no grupo Remdesivir vs 13% no grupo placebo [IC95%: 8,1 - 10,3]

Remdesivir	Beigel JH et al. New England Journal of Medicine, 2020 ([11])	EUA (45 sites), Dinamarca (8), Reino Unido (5), Grecia (4), Alemanha (3), Coréia do Sul (2), Mexico (2), Espanha (2), Japão (1), Singapura (1)	Estudo randomizado 1:1 (Remdesivir vs placebo), multicêntrico, duplo-cego. Remdesivir: 200mg no primeiro dia + 100mg/dia até o 2º.-10º dia (até alta ou óbito) vs Mesmo volume de infusão placebo	1063 pacientes randomizados internados com diagnóstico comprovado de COVID-19 por RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 e infiltrado pulmonar no exame de imagem ou SatO2≤94%em ar ambiente ou necessidade de oxigênio suplementar ou ventilação mecânica. Doença moderada e grave	Tempo até melhora clínica, definida como o primeiro dia, dentre os 28 de seguimento, no qual o paciente alcança categoria 1-3 da escala ordinal (1- não hospitalizado e sem oxigênio suplementar; 2- não hospitalizado, mas com oxigênio suplementar e limitação de atividade; 3-hospitalizado, embora sem necessidade de oxigênio suplementar ou cuidados médicos).	Tempo até melhora clínica: 11 dias no grupo Remdesivir vs 15 dias no grupo placebo (1,32; IC95% 1,12 -1,55; P<0.001) O resultado foi significativo tanto no subgrupo que iniciou o Remdesivir nos primeiros 10 dias de sintomas quanto no grupo que iniciou a droga após 10 dias de sintomas. Mortalidade: 7,1% no grupo Remdesivir vs 11,9% no grupo placebo (0,70; IC95% 0,47 – 1,04)
Favipiravir vs Umifenovir (Arbidol®)	Chen C, et al. medRxiv, 2020 ([32])	China	Ensaio clínico randomizado 1:1, aberto, multicêntrico Favipiravir:1600mg, 2x/dia no 1º. dia e 600mg 2x/dia a partir do 2º. Dia vs Arbidol: 200mg 3 vezes por dia, por 7-10 dias	240 pacientes (120 em cada grupo)	Recuperação clínica (febre, frequência respiratória, saturação de oxigênio, e tosse) no D7 e ao final do tratamento	Recuperação com 7 dias de tratamento: 61,21% com favipiravir vs 51,67% com umifenovir (p=0,01396). No grupo de pacientes não críticos, 71,43% com favipiravir vs 55,86% com umifenovir (p=0,0199). Duração da febre/tosse: 4/8 dias no favipiravir vs 7/10 dias no umifenovirl (p<0,0001)
Favipiravir	Cai Q, et al. Engineering 2020 ([14])	China	Estudo aberto, não randomizado, controlado Favipiravir 1600 mg 12/12 h no D1 e 600 mg 12/12 h no restante (14d) vs Lopinavir/ritonavir 400/100mg 12/12 h por 14 d. Ambos receberam IFN-a1b 5 milhões U 12/12 h por inalação	35 pacientes favipiravir 45 lopinavir/ritonavir	Negativação da carga viral, melhora da imagem tomográfica e efeitos adversos	Negativação mais rápida da carga viral no braço do favipiravir 4 dias (IQR 2,5-9) vs 11 (IQR 8-13). Melhora radiológica mais frequente no braço do favipiravir 91,43% vs 62,22% Menos reações adversas no braço do favipiravir
				Anticorpos monoclonais		
Soro de convalescentes	Zhang B et al. CHEST 2020 ([98])	China	Série de casos	4 pacientes	Não há desfecho, pois é série de casos. Os 4 pacientes tratados eram graves e não apresentavam resposta a outros tratamentos. Todos receberam outras terapias como LPV/r, umefenovir, interferon alfa 2b inalatório, ribavirina, oseltamivir	Os 4 pacientes apresentaram melhora clínica após o uso do plasma. Três pacientes receberam alta hospitalar e 1 foi transferido para UTI não COVID para continuar diálise
Soro de convalescentes	Shen C et al. JAMA, 2020 ([99])	China	Série de casos	5 pacientes Todos receberam antivirais e metil prednisolona	Não há desfecho, pois é série de casos. Os 5 pacientes tratados eram graves e não apresentavam resposta a outros tratamentos.	Os 5 pacientes apresentaram melhora clínica após receberem a transfusão (melhora da febre, melhora da relação PaO2/FiO2) e melhora radiológica. Também foi observada queda na carga viral do SARS-CoV-2
Soro de convalescentes	Zeng Qing-Lei et al. The Journal of Infectious Diseases, 2020 ([21])	China	Estudo observacional retrospectivo	6 pacientes no grupo que recebeu soro e 15 pacientes no grupo controle	Não houve diferença significativa na mortalidade e no tempo de shedding viral entre os dois grupos. Tempo total de duração dos sintomas foi inferior no grupo que recebeu soro (p=0,029)	5 dos 6 pacientes que receberam o soro evoluíram a óbito (no grupo controle, 14 do total de 15 pacientes faleceram). Apesar da elevada mortalidade, todos os pacientes que receberam o soro não tinham mais partículas virais detectáveis após o 3º. dia da transfusão.

Soro de convalescentes	Kai Duan et al. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2020 ([63])	China	Série de casos	10 pacientes	Não há desfecho, pois é série de casos. Os 10 pacientes apresentaram melhora nos sintomas e melhora nas alterações da TC tórax após receberem o tratamento. 7 pacientes apresentaram melhora da linfopenia.	5 pacientes apresentaram aumento no título de anticorpos contra o SARS-CoV-2 e 7 passaram a ter viremia indetectável após o tratamento.
Soro de convalescentes	Ahn JY et al. Journal of Korean Medical Science, 2020 ([64])	Coréia do Sul	Série de casos	2 pacientes	Ambos os pacientes apresentaram melhora clínica após receberem a transfusão.	Houve queda da viremia após a administração do soro.
Soro de convalescentes	Ye M et al. Journal of Medical Virology, 2020 ([100])	China	Série de casos	6 pacientes	Não há desfecho, pois é série de casos. 5 dos 6 pacientes apresentaram melhora clínica após a transfusão.	Verificada melhora radiológica em 5 dos 6 pacientes.
Soro de convalescentes	Li L et al. JAMA, 2020 ([66])	China	Estudo Clínico, randomizado, aberto, multicêntrico	101 pacientes: 52 receberam plasma; 51 receberam terapia padrão	Tempo para melhora clínica em 28 dias, definido como paciente que recebeu alta com vida ou redução de 2 pontos em uma doença de 6 pontos escala de gravidade (variando de 1 [alta] a 6 [óbito])	A melhora clínica ocorreu em 51,9% (27/52) do grupo de soro vs 43,1% (22/51) no grupo controle (diferença, 8,8% [IC 95% -10,4% a 28,0%]; taxa de risco [HR], 1,40 [IC 95%, 0,79-2,49]; P = 0,26). Pacientes com COVID-19 grave ou com risco de vida, terapêutica com soro, em comparação com o padrão tratamento isolado, não resultou em melhora estatisticamente significativa.
Tocilizumabe	Xu X, et al. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2020 ([68])	China	Série de casos Doença grave	21 pacientes: 18 receberam uma dose de Tocilizumabe e 2 receberam 2 doses no intervalo de 12 horas.	Descritivo	Todos os pacientes tiveram normalização da curva térmica no dia seguinte à administração. 15 pacientes (75%) tiveram redução da necessidade de suporte ventilatório/oxigenioterapia nos 5 dias após a administração. Todos os pacientes foram de alta.
Tocilizumabe	Toniati P, et al. Autoimmunity Reviews, 2020 ([8])	Itália	Série de casos prospectiva Tocilizumab 8mg/Kg 12/12 horas (duas doses) Terceira dose opcional	100 pacientes Pneumonia confirmada por COVD-19 e SRAG, necessitando de suporte ventilatório	Descritivo Situação após 10 dias	77% teve melhora da condição respiratória, dos quais 61 mostraram melhora das opacidades no Rx e 15 foram de alta. Condição respiratória piorou em 23 pacientes, dos quais 20 faleceram.
Tocilizumabe	Somers EC, et al. MedRixv, 2020 ([9])	EUA	Observacional, caso-controle em pacientes sumetidos à ventilação mecânica tocilizumabe 8mg/kg (máx 800 mg) x1 dose vs Controle	154 pacientes Sendo 78 receberam tocilizumabe vs 76 não receberam	Probabilidade de sobrevivência pós intubação Infecção secundária	Redução de 45% no risco de morte [razão de risco 0,55 (IC95% 0,33, 0,90)]. Mais pacientes com superinfecções no grupo tocilizumabe (54% vs. 26%; p<0,001), não houve diferença na taxa de letalidade por 28 dias entre pacientes tratados com tocilizumabe com versus sem superinfecção [22% vs. 15%; p=0,42].

			Antimaláricos			
Cloroquina (CQ) vs LPV/r	Antimaláricos Huang M et al. Journal of Molecular Cell Biology, 2020 ([101])	China	Grupo CQ 500mg 2x/dia por 10 dias vs Grupo LPV/r (400mg/100mg 2x/dia por 10 dias)	22 pacientes Forma moderada Forma Grave (dispneia e hipoxemia)	Clareamento do vírus TC de tórax Tempo de hospitalização	Clareamento do vírus mais rápido grupo CQ D9 PCR (-) Grupo CQ 6 (60%) Grupo LPV/r 3 (25%) Grupo CQ: D14 Melhora TC (RR 2,21- IC 0.81-6.67) Alta hospitalar grupo CQ 100% e LPV/r 50%
Cloroquina (CQ)	Borba MGS. JAMA Net Work Open, 2020 ([102])	Brasil	Estudo randomizado Critério de inclusão Doença grave COVID-19 Dose alta de CQ (600mg 2x/dia por 10 dias) vs Dose baixa de CQ (450 mg 2x/dia 1 dia e depois 450mg/dia por 4 dias)	81 pacientes incluídos Dose alta N=41 vs Dose baixa N=40	Redução da letalidade em 50% pacientes grupo dose alta. rt-PCR D4 tratamento. Eventos adversos Prolongamento QT >500ms	rt-PCR D4 tratamento negativo só em 22% dos pacientes. Letalidade 39% grupo dose alta vs 15% grupo dose baixa. Prolongamento QT18.9% dose alta vs 14.1% dose
Hidroxicloroquina (HCQ)	Gautret P, et al. International Journal of Antimicrobial Agents, 2020 ([103])	França	Ensaio clínico aberto, não randomizado. Critério inclusão: idade >12 anos e PCR + para SARS-CoV-2 Exclusão: alergia HCQ, prolongamento QT, deficiência de G6DP, gravidas e puérperas Grupo HCQ (600mg/dia por 10 dias) vs Grupo HCQ (600mg/dia por 10 dias) + Azitomicina (500mg/1 dia e 200mg do 2 ao 5 dia) vs Grupo Controle (sem droga- pts que recusaram participar) PCR diário e nível sérico da HCQ	22 pacientes com sintomas respiratórios alto 8 com sintomas respiratórios baixos (TC pneumonia) 6 assintomáticos		Grupo HCQ (N=20) (PCR negativo 70%) Grupo controle (N=16) (PCR negativo 12,5%) Grupo HCQ + Azitro (N=6) 100% PCR negativo Grupo HCQ (N=14) 57% PCR negativo Grupo Controle (N=16) 12.2% PCR negativo 6 (p<0.01)
Hidroxicloroquina (HCQ)	Molina et al. Médecine et maladies infectieuses, 2020 ([104])	França	Série de casos Pacientes adultos com PCR+ HCQ (600mg/dia por 10 dias) + Azitomicina (500mg/1 dia e 200mg do 2 ao 5 dia) Dosagem sérica da HCQ	11 pacientes	Clareamento do vírus nasofaringe por PCR 5° e 6° dia	1 óbito- 5 dia 1 paciente- alargamento QT (suspenso tratamento) PCR positivo no 5 dia: 8/10 pts (80% IC 49-94) Nível sérico HCQ: 678 ng/mL (variou 381-891 ng/mL)
Hidroxicloroquina (HCQ)	Gautret P, et al. Travel Medicine and Infectious Disease, 2020 ([76])	França	Descritivo HCQ (200mg 3xdia dose diária de 600mg/dia por 10 dias) + Azitomicina (500mg/1 dia e 200mg do 2 ao 5 dia) Dosagem sérica da HCQ Paciente Score News>5 mesmo esquema + ceftriaxona ECG antes tratamento e dois após início	80 pacientes	Clareamento vírus PCR D7 Cultura vírus D8 Uso oxigenioterapia e ou transferência para UTI após 3 dias tratamento	Alta 65/80 (81%) pts 93% com baixo score NEWs 15% receberam oxigenioterapia 3 pts transferidos UTI 1 óbito pt 86 anos D7 80% PCR (-) D8 93% cultura viral (-)

Hidroxicloroquina (HCQ)	Chen J, et al. Journal of ZheJiang University (Medical Sciences) ([1])	China	Randomização 1:1 Critério Inclusão: Pts PCR + Grupo HCQ (400mg/d por 5 dias) x Grupo Controle	30 pacientes	Clareamento do vírus nasofaringe por PCR 7° dia Tempo hospitalização Sintomas: febre	Grupo HCQ N=13 (PCR (-) 86.7%) Grupo controle N=14 (PCR 9-) 93%) P>0.05 Sem diferença sintomas
Hidroxicloroquina (HCQ)	Chen Z et al. medRxiv 2020 ([75])	China	Randomização 1:1 Critério Inclusão: Pts PCR + Pneumonia TC R SaO2/SPO2 >93% R PaO2/FIO2>300 Verificar o critério exclusão no Trial: retinopatia, arritmia, bloqueio, alteração hepática etc. Grupo HCQ (400mg/d por 5 dias) vs Grupo Controle	62 pacientes	D5 Sintomas Tempo para recuperação Achados radiológicos	Sem diferença idade e gênero nos dois grupos Grupo HCQ; menor duração da febre (p=0.008) e tosse (p=0.0016) melhora pneumonia imagem TC tórax 25/31 (80%), p=0.048 Efeitos adversos 2 (6.4%) Grupo controle: Melhora da pneumonia imagem TC Torax 17/31 (54.8%) Efeitos adversos: 0
Hidroxicloroquina (HCQ)	Bo Yu et al. medRxiv, 2020 ([105])	China	Retrospectivo Critério de inclusão: COVID-19 PAO2/FiO2< 300 Ventilação mecânica Terapia padrão antiviral (lpv/R; ou Entecavir, ou Ribavirina, ou Interferon), antibiótico e imunoglobulina HCQ (200mg 2x/dia) 7-10 dias vs Não HCQ	568 pacientes com COVID-19 graves internados em UTI. Grupo Não HCQ 520pts vs Grupo HCQ 48 pts	Tempo de internação até Óbito Óbito Nível de IL-6	Sem diferença uso antiviral (p=0.71), imunoglobulina (p=0.51) nos dois grupos. Interferon 0 no grupo HCQ vs 10.4% Não HCQ (p=0.01) Antibióticos 77.1% HCQ vs 89.4% Não HCQ (p=0.01) Tempo de Hospitalização até óbito HCQ 15 dias (10-21) vs 8 dias (4-14) p<0.05 Óbito HCQ 18% (9/48) HCQ vs 45.8% 238/520 Não HCQ (HR 0.32 IC95% 0.16-0.62 P<0.01) Nível sérico IL-6 início da infecção e término da infecção HCQ 22.2 pg/ml final 5.2 pg/ml Não HCQ 21.3 pg/ml final 20.2 pg/ml (P=0.05)
Hidroxicloroqui--na (HCQ)	Piva S et al. Journal of Critical Care, 2020 ([106])	Itália	Retrospectivo descritivo Pacientes UTI LPV/r + HCQ vs Tocilizumabe	33 pacientes (69% ventilação mecânica e 39% não invasiva) Dexametasona (85%)	Óbito	9% de sobrevida Sem análise estatística LPV/r (82%) HCQ (79%) vs Tocilizumabe (12%)

Hidroxicloroquina (HCQ)	Pereira MR, et al. American Journal of Transplantation, 2020 ([107])	EUA	Descritivo multicêntrico COVID-19 PCR positivo Pts Transplantados órgãos sólidos (TX OS) HCQ (600 mg de 12/12hs 1 dia 400mg 1x/dia de 2 a 5 dias) Azitromicina (500mg) 1x/dia Tocilizumabe (400mg/dia ou 8mg/kg dose máxima de 800m/dia) Remdesivir	90 pts TX OS 68 pts foram hospitalizados 24% usaram esteroide HCQ N=62 (91%) HCQ + Azitromicina N=45 (66%) Tocilizumab N=14 (21%)-1 dose N=9, 2 doses N=3, 3 doses N=1. Remdesivir N=2 (3%) QT 500ms não usou Azitromicina	Imagem radiológica Ventilação mecânica Óbito	Todos os pacientes apresentaram alteração Rx de Tórax. Ventilação mecânica N=29 (35%) Óbito N=16 (18%) Sem análise estatística comparando tratamento.
Hidroxicloroquina (HCQ)	Chang D, et al. Journal of the American College of Cardiology, 2020 ([108])	USA	Coorte prospectiva 117 pts com COVID-19 HCQ (1 dia 400 mg de 12/12 e depois 200mg 12/12 hs total de 5 dias) vs HCQ (1 dia 400mg de 12/12 e depois 200mg 12/12 hs total de 5 dias) + azitromicina (500mg/ dia)	Acompanhamento ambulatorial do uso de telemetria HCQ (N=66) vs HCQ + Azitro (N=51pts)	Prolongamento QT e outras arritmias	Sem diferença do QT no baseline Sem diferença QT durante tratamento QT grupo HCQ (32.1±25.1ms) vs. HCQ + Azitromicina 35.7±28.9ms, p=0.66) 1 paciente descontinuou HCQ
Hidroxicloroquina (HCQ)	Mercuro NJ et al, JAMA Cardiology, 2020 ([109])	USA	Coorte HCQ (400mg 2x/dia 1 dia e 400mg 1x/dia D2 ao D5) vs HCQ (400mg 2x/dia 1 dia e 400mg 1x/dia di D2 ao D5) + azitromicina (500mg/ dia)	COVID-19 pneumonia PCR positivo	QT prolongamento Outros eventos adversos	HCQ QT intervalo (23 [10-40] ms) vs HCQ + Azitromicina (5.5 [-15.5 to 34.25] ms; p = .03 Polongamento do QT 7 (19%) grupo HCQ vs 11 (21%) grupo HCQ + Azitromicina 10 pts grupo HCQ descontinuaram a droga por eventos adversos (Náusea, hipoglicemia, 1 Torsade points)
Hidroxicloroquina (HCQ)	Saleh M et al. Circulation Arrhythmia and Electrophysiology, 2020 ([4])	USA	Prospectivo 201 pts hospitalizados com COVID-19 Cloroquina (500mg 2x/dia 1 dia e 500mg 1xdia D2-D5) ou HCQ (400md 2x/dia 1 dia e 200md 2x/dia D2-D5) vs Cloroquina (500mg 2x/dia 1 dia e 500mg 1xdia D2-D5) ou HCQ (400md 2x/dia 1 dia e 200md 2x/dia D2-D5) + Azitromicina	N=82 receberam monoterapia (Cloroquina ou HCQ) N=119 receberam cloroquina ou HCQ + Azitromicna	QT prolongamento	Sem diferença do QT baseline nos dois grupos Grupo HCQ ou Cloroquina + Azitromicina QT (470.4 ± 45.0 ms) vs. HCQ ou Cloroquina QT (453.3 ± 37.0 ms), (p = 0.004) 7 pts descontinuaram tratamento devido prolongamento do QT
Hidroxicloroquina (HCQ)	Geleris J et al. New England Journal of Medicine, 2020 ([78])	USA	Estudo observacional HCQ (600mg 2xdia 1 dia seguido de 400mg/ dia por 5 dias) vs Grupo controle	Pacientes com COVID-19	Intubação Óbito	1376 pacientes 811 (58.9%) grupo HCQ Não houve associação significativa entre uso de HCQ e intubação ou morte (razão de risco, 1,04, intervalo de confiança de 95%, 0,82 a 1,32).
Hidroxicloroquina (HCQ)	Tang W, et al. The British Medical Journal, 2020 ([2])	China	Estudo multicêntrico randomizado Dose ataque HCQ1200 mg/dia por 3 dias vs Grupo controle	Critério de exclusão: pacientes intubados, que faleceram ou tiveram alta 24 horas após a internação.	Seguimento por 28 dias Eventos adversos	Sem diferença nos dois grupos

Hidroxicloroquina (HCQ)	Mahévas M, et al. The British Medical Journal, 2020 ([110])	França	Estudo multicêntrico 600 mg/dia primeiras 48 horas da admissão hospitalar vs Grupo controle	Pacientes com COVID-19 Pacientes COVI-D19 dependentes de oxigênio Transferência UTI 21 dia internação Sobrevida	84 grupo HCQ vs 89 grupo controle	Transferência UTI Grupo HCQ N=74 vs N=75 grupo controle Sobrevida Grupo HCQ N=89 vs Grupo controle N=91 10% alterações ECG grupo HCQ
Hidroxicloroquina (HCQ)	Lagier, JC, et al. Travel Medicine and Infectious Disease, 2020 ([80])	França	Estudo Retrospectivo 3119 pacientes HCQ 200 mg 8/8h por 10 dias + Azitromicina 500mg no D1 e 250mg por 4 dias vs 618 pacientes com outras terapias	Pacientes adultos hospitalizados (673) e tratados em hospital-dia (3064) com SARS-CoV-2 positivo em RT-PCR HCQ-AZ foi evitada em pacientes com doenças cardíacas, ECG anormal, discalemia ou em uso de drogas com potencial de interação	Transferência para UTI, > 10 dias de hospitalização e shedding viral, morte	Tratados com HCQ-AZ tiveram menor transferência para UTI (HR 0,18; 0,11-0,27), menor tempo de hospitalização OR IC95%0,38; 0,27-0,54) e menor duração do shedding viral (HR 1.29; 1,17-1,42). Prolongamento do QTc > 60ms observado em 25 pacientes levando a parada do tratamento em 12 casos, incluindo 3 com QTc>500ms.
				Anticoagulantes		
Heparina	Tang N, et al. Journal of Thrombosis and Haemostais, 2020 ([94])	China	Estudo retrospectivo. Validação escore "sepsis-induced coagulopathy" (SIC) e outros parâmetros de coagulação para identificação dos pacientes que se beneficiariam com terapia anticoagulante	449 pacientes com COVID-19 grave admitidos entre 1º jan-13 fev/2020. Análise retrospectiva de uso de heparina não fracionada ou de baixo peso molecular por ≥7 dias	Mortalidade em 28 dias	99/449 (22%) pacientes receberam heparina (94 enoxaparina-40-60 mg/dia e 05 heparina 10.000-15.000U/dia) por tempo ≥7 dias. Nenhuma diferença em mortalidade com 28 diasentre os que usaram ou náo usaram heparina (30.3% x 29.7%, P=0.910). Naqueles com SIC score ≥4 a mortalidade foi menor nos que usaram heparina (40.0% vs 64.2%, P = .029), ou D-dimero >6 x o limite superior normal (32.8% vs 52.4%, P = .017).

Official Journal of the Brazilian Association of Infection Control and Hospital Epidemiology

Journal of INFECTION CONTROL

ISSN 2316-5324 | Ano IX . Volume 9 . Número 2 . Abr/Jun . 2020

> ACESSE AQUI A REVISTA ONLINE

CASOS CLÍNICOS

Infecção pelo SARS-CoV2 e apendicite concomitante – uma complicação pouco usual ou apenas uma combinação capciosa?

Concomitant SARS-CoV2 infection and appendicitis – an unusual complication or just a tricky combination?

Infección concomitante de SARS-CoV2 y apendicitis: ¿una complicación inusual o simplemente una combinación complicada?

Giovanni Luís Breda,[1] Maurício Malaghini,[1] Jean Marcel Lemes,[1] Maria Esther Graf,[1] Larissa Machado e Silva Gomide,[2] Julianna Storace de Carvalho Arouca,[2] Adonis Nasr,[2] Sonia Mara Raboni.[1,3]

[1]*Division of Infectious Diseases, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brazil.*
[2]*Division of Urgency Surgery , Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brazil.*
[3]*Molecular Virology Laboratory, Instituto Carlos Chagas, Fundação Oswaldo Cruz, Curitiba, PR, Brazil.*

Recebido em: *30/04/2020*
Aceito em: *30/04/2020*
Disponível online: *01/05/2020*

Autor correspondente:
Giovanni Luís Breda
giovanni.breda@hc.ufpr.br

INTRODUÇÃO

O surto de síndrome respiratória aguda grave pelo coronavírus 2 (SARS-CoV2), inicialmente descrito na China, tornou-se um problema de saúde pública grave a nível mundial.[1] Desde a descrição dos primeiros casos de doença pelo novo coronavírus (COVID-19), diversas publicações tem mostrado que o espectro clínico da doença parece ser mais complexo do que inicialmente reportado, impondo diversos desafios para a organização dos sistemas de saúde.[2] Diante deste contexto, reportamos o caso de um paciente encaminhado inicialmente com quadro de abdômen agudo inflamatório, que posteriormente teve o diagnóstico confirmado de apendicite e COVID-19.

RELATO DO CASO

Um homem de 52 anos, previamente hígido, procurou atendimento médico de urgência relatando quadro de tosse seca, sintomas nasais, odinofagia, cefaleia, mialgia e febre não aferida, com dois dias de evolução. Na ocasião, recebeu o diagnóstico de síndrome gripal, recebendo alta com prescrição de oseltamivir e analgésico/antitérmico. Nos dias subsequentes, o paciente referiu melhora parcial dos sintomas, persistindo com tosse seca. Seis dias após a primeira avaliação médica, o mesmo retornou à emergência referindo recorrência dos sintomas nasais, mialgia e febre referida, passando também a apresentar dor abdominal difusa há 1 dia. Neste momento, o paciente foi então referenciado ao Serviço de Cirurgia Geral do nosso hospital, com a suspeita clínica de abdômen agudo inflamatório.

Após a avaliação pela equipe cirúrgica, o paciente foi classificado como caso suspeito de COVID-19, por conta do relato de queixas respiratórias, sendo instituídas as precauções indicadas e encaminhado para avaliação laboratorial, radiológica e coleta de amostra respiratória para pesquisa de SARS-CoV2. Os exames da admissão mostravam leucocitose (12380/mcL), com 13% de bastões, contagem de linfócitos dentro da normalidade (1155/mcL) e elevação de proteína C

Figura 1. Tomografia de tórax evidenciando pequena opacidade nodular, circundada por halo em vidro fosco no pulmão esquerdo.

reativa (>16 mg/dL). A bioquímica e função hepática, assim como função renal, troponina e procalcitonina encontravam-se dentro dos limites da normalidade. A tomografia contrastada abdominal confirmou a hipótese de apendicite aguda, sendo complementada com tomografia de tórax que evidenciou pequena opacidade circundada por halo em vidro fosco no pulmão esquerdo (Figura 1).

Apesar de a imagem do tórax não ser altamente sugestiva de COVID-19, o paciente foi encaminhado para internamento com precauções para SARS-CoV2 e operado no dia seguinte. A equipe assistente manteve as precauções indicadas desde o transporte até o centro cirúrgico, optando por raquianestesia e abordagem por via aberta, com uso reduzido do eletrocautério, visando diminuir o risco de formação de aerossóis e contaminação da equipe e do ambiente. O procedimento foi realizado sem intercorrências e a recuperação pós anestésica foi feita na própria sala cirúrgica, mantida com o sistema de ar condicionado desligado durante todo o procedimento. No dia seguinte o paciente apresentava recuperação clinica satisfatória, recebendo alta hospitalar com orientação de isolamento domiciliar. Um dia depois, o resultado do RT-PCR retornou positivo para SARS-CoV2. O laudo anátomo patológico mostrou apendicite aguda gangrenosa. Uma semana após, o paciente passa bem, com melhora completa das queixas após avaliação por telemedicina. A linha do tempo da evolução clínica do paciente desde o início dos sintomas até a alta hospitalar está representada na figura 2.

DISCUSSÃO

No contexto de uma doença emergente, formas de apresentação clínica menos frequentes podem passar despercebidas inicialmente. O presente relato de caso da ocorrência de apendicite aguda concomitante à COVID-19 ilustra alguns desafios impostos aos serviços de saúde frente a pandemia. Além da sobrecarga de pacientes demandando atendimento, garantir a proteção dos profissionais assistenciais e dos demais pacientes na prevenção da contaminação no ambiente hospitalar também são pontos críticos.

Sabe-se que o Sars-cov2 invade as células do hospedeiro ligando-se ao receptor da enzina conversora da angiotensina

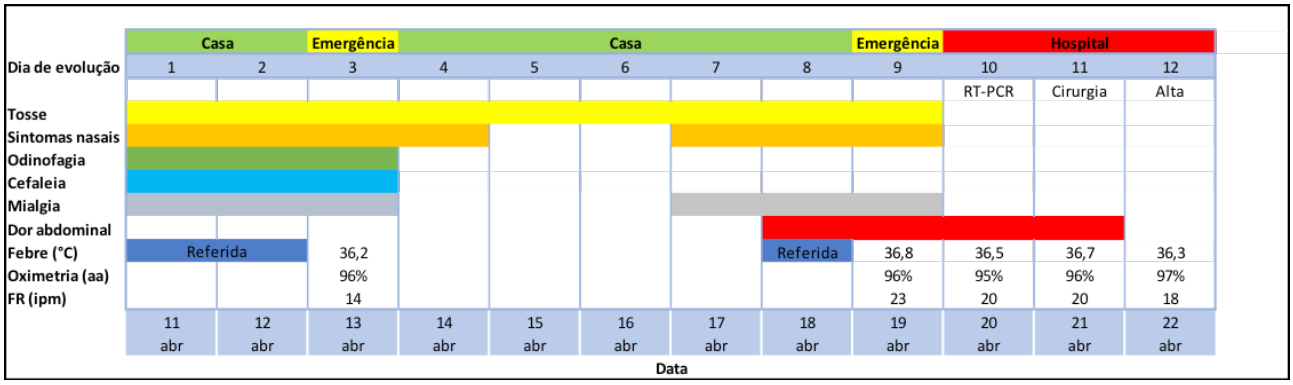


Figura 2. Linha do tempo da evolução clínica do paciente desde o início dos sintomas até a alta hospitalar.

aa: ar ambiente; FR: frequência respiratória; ipm: incursões por minuto.

(ECA), presente tanto no trato respiratório quanto intestinal.[3] Apesar de os sintomas mais frequentes inicialmente descritos estarem relacionados ao trato respiratório, posteriormente o acometimento do trato gastrointestinal mostrou também ser frequente, acometendo quase 20% dos pacientes em algum momento do curso da doença. As queixas mais frequentemente encontradas, associadas ou não a quadro respiratório, foram diarreia e vômitos.[4] Apesar de dor abdominal ter sido uma queixa infrequente no mesmo estudo, acometendo apenas 2% dos pacientes, há relato de apresentação clínica semelhante a abdomen agudo em outro relato, com número limitado de pacientes.[5]

Apesar de alguns autores sugerirem relação entre algumas infecções virais e apendicite, tal hipótese ainda é controversa.[6,7] No presente caso não é possível sugerir uma relação causal entre infecção pelo SARS-CoV2 e o achado de apendicite. É importante enfatizar que o diagnóstico incidental de COVID-19 tem sido reportado em pacientes submetidos a tomografia de abdomen para avaliação de sintomas abdominais, com visualização de achados sugestivos de COVID-19 nas bases pulmonares, mesmo em pacientes sem sintomas respiratórios significativos.[8] Neste cenário, a triagem antes da cirurgia de emergência para co-infecção pode modificar o circuito do paciente e talvez revisar a proposta terapêutica. No nosso caso, o achado tomográfico visualizado no tórax não foi inicialmente considerado sugestivo de COVID-19, apesar de o paciente relatar sintomas respiratórios, reforçando a ideia de que devemos manter uma alta suspeição diagnóstica e que a avaliação radiológica não deve ser usada para fins de descartar um caso inicialmente suspeito.

É importante reforçar que o não reconhecimento em momento oportuno de um caso suspeito pode expor diversos profissionais e pacientes vulneráveis nas instituições de saúde, com consequências potencialmente graves, como reportado recentemente.[9] Frente ao desafio de assegurar a proteção dos profissionais de saúde e pacientes, propusemos institucionalmente critérios para descartar com maior segurança casos inicialmente suspeitos, porém de baixa probabilidade pré teste, permitindo a transferência destes pacientes para unidades intermediárias não COVID, dispensando a necessidade de manutenção das medidas de proteção espec**ífica** para SARS-CoV2. Tais critérios envolvem uma avaliação ampla, dependendo do estabelecimento de diagnóstico definitivo comprovado que justifique o quadro atual do paciente, associado a ausência de achados tomográficos sugestivos no exame do tórax e pelo menos um resultado de RT-PCR negativo para SARS-CoV2.

Em conclusão, apesar de incomum, a dor abdominal pode fazer parte do quadro clínico da infecção pelo SARS-CoV2, assim como pacientes com quadro inicial abdominal, como apendicite, podem ter, de forma inusitada, infecção concomitante pelo SARS-CoV2, devendo ser cuidadosamente investigados até a devida elucidação diagnóstica. Diante do desafio imposto por uma doença emergente, com um espectro de apresentação clínica que se mostra cada vez mais amplo, é imprescindível que os serviços de saúde mantenham uma alta sensibilidade diagnóstica, especialmente em cenários com maiores taxas de transmissão comunitária. Somente desta forma será possível garantir a segurança dos trabalhadores e usuários dos nossos sistemas de saúde, sejam eles portadores de COVID-19 ou outras condiç**ões** que ainda são muito frequentes, mesmo em tempos de pandemia.

REFERÊNCIAS

1. *World Health Organization. Pneumonia of unknown cause — China. 2020 (https://www.who.int/csr/don/05-january -2020-pneumonia-of-unkown-cause -china/en/).*
2. *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.*
3. *Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. J Virol 2020;94: e00127-20*
4. *Pan L, Mu M, Yang P, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive cross-sectional, multicenter study. Am J Gastroenterol 2020;115:766-773.*
5. *Poggiali E, Ramos PM, Bastoni D, Vercelli A, Magnacavallo A. Abdominal pain: a real challenge in novel COVID-19 infection. EJCRIM 2020;7: doi:10.12890/2020_001632.*
6. *Lamps LW. Infectious Causes od Appendicitis. Infect Dis Clin N Am 2010;24:995-1018.*
7. *Alder AC, Fomby TB, Woodward WA, et al. Association of viral infections and appendicitis. Arch Surg. 2010;145(1):63-71. doi: 10.1001/archsurg.2009.250*
8. *Dane B, Brusca-Augello G, Kim D, Katz DS. Unexpected Findings of Coronavirus Disease (COVID-19) at the Lung Bases on Abdominopelvic CT. AJR Am J Roentgenol. 2020 Apr 22:1-4. doi: 10.2214/AJR.20.23240*
9. *Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. N Engl J Med. 2020 Apr 24. doi: 10.1056/NEJMoa2008457. [Epub ahead of print].*

Official Journal of the Brazilian Association of Infection Control and Hospital Epidemiology

Journal of INFECTION CONTROL

ISSN 2316-5324 | Ano IX . Volume 9 . Número 2 . Abr/Jun . 2020

> ACESSE AQUI A REVISTA ONLINE

CASOS CLÍNICOS

Hemorragia digestiva e COVID-19: Relato de dois casos

Gastrointestinal bleeding and COVID-19: Report of two cases

Sangrado gastrointestinal y COVID-19: Informe de dos casos

Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias,[1] Fabio Augusto da Rocha Specian,[2] Marianna Cavina de Figueiredo,[2] Gabriel Savogin Andraus,[2] Marcos Roberto Curcio Pereira,[2] Gustavo Lenci Marques.[1,2]

[1]*Hospital Marcelino Champagnat, Curitiba, PR, Brasil.*
[2]*Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.*

Recebido em: *10/06/2020*
Aceito em: *12/06/2020*
Disponível online: *14/06/2020*

Autor correspondente:
Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias
carvalhohdias@gmail.com

INTRODUÇÃO

Em março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou estado de pandemia pela COVID-19, doença causada pelo novo Coronavírus (SARS-CoV-2).[1] De acordo com a literatura disponível até o momento, as manifestações clínicas mais comuns são respiratórias (tosse, febre e falta de ar), porém, sintomas gastrointestinais também têm sido relatados como dor abdominal, náuseas, vômito e diarreia, inclusive com identificação do vírus SARS-CoV-2 nas fezes.[2–5] Alguns relatos de casos reportaram concomitância de hemorragia digestiva alta (HDA) com infecção por SARS-CoV-2,[6–8] no entanto não está claro se há alguma relação causal observada na fisiopatogenia destas duas situações. Como trata-se de uma doença nova, em que o conhecimento científico está sendo produzido, entendemos como relevante a publicação de dois casos que apresentaram sangramento digestivo e foram diagnosticados positivos para COVID-19 entre março e abril de 2020.

RELATOS DOS CASOS

Caso 1:

CMTC, feminina, 87 anos, com história de Hipertensão Arterial Sistêmica, Dislipidemia, Hipotireoidismo e Demência. Histórico de internamento em 16/03/2020 em outra instituição para correção de fratura de fêmur por queda de própria altura e recebeu alta com a orientação de utilizar Rivaroxabana profilático. Em 23/03/2020 foi admitida em nosso hospital por quatro episódios de hematêmese. Após estabilização, foi realizada EDA que evidenciou laceração de mucosa do esôfago distal, caracterizando Síndrome de Mallory-Weiss. Nenhum sintoma respiratório ou outra queixa foi evidenciada nesta internação. Como estava clinicamente estável, recebeu alta hospitalar. No dia da alta, fomos informados pelos familiares que o cirurgião ortopedista que realizou a cirurgia de fêmur havia testado positivo para SARS-CoV-2 na ocasião deste procedimento.

A paciente foi readmitida no dia 30/03/2020 com sintomas respiratórios e evoluiu com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e rebaixamento do nível de consciência com necessidade de internamento em UTI. O exame de RT-PCR para SARS-CoV-2 solicitado na admissão veio com resultado positivo. Recebeu tratamento com Piperacilina/Tazobactam, Azitromicina, Hidoxicloroquina e Oseltamivir. Urocultura coletada no momento da entrada (30/03/2020) para investigação de foco infeccioso veio com resultado positivo para *Klebsiella pneumoniae* multisensível (36.000 UFC) e hemocultura (uma amostra de duas coletadas) positiva para *Staphylococcus epidemidis* resistente à oxacilina, o qual foi considerado conta-

minação. Tomografia de tórax evidenciou extensas opacidades com atenuação em vidro fosco difusas e configuração de padrão de pavimentação em mosaico. Em 31/03/2020, evoluiu com taquidispneia e dessaturação, necessitando de intubação orotraqueal e ventilação mecânica. Em 01/04/2020, apresentou hipotensão refratária à volume, com necessidade de droga vasoativa. Teve declínio da função renal e manteve uma relação ventilatória ruim, necessitando pronação. Apresentou piora progressiva, evoluindo com disfunção de múltiplos órgãos e óbito em 06/04/2020.

Caso 2:

EBM, masculino, 76 anos, portador de Depressão, Doença de Parkinson e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), internou em 20/03/2020 com queixa de melena e hematêmese. Em 21/03/2020, realizou Endoscopia Digestiva Alta (EDA) que evidenciou esofagite erosiva grau A de Los Angeles, lesão ulcerada em antro e corpo gástrico e gastrite enantematosa antral discreta. Em 22/03/2020 apresentou relato de tosse seca isolada. Recebeu alta em 24/03/2020 com prescrição de cuidados ambulatoriais, porém, foi readmitido em 26/03/2020 em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) com instabilidade hemodinâmica devido a relato de novo episódio de hematêmese. Em 27/03/2020 realizada nova EDA que não mostrou sangramento ativo e foi manejado conservadoramente.

Em 28/03/2020, apresentou tosse seca, febre (38 ºC) e saturação de oxigênio (SatO2) de 78% em ar ambiente, sem esforço respiratório, melhorando após oxigênio 3L/min em cateter nasal (SatO2 94%). Tomografia de tórax mostrou áreas de enfisema centrolobular e paraseptal, espessamento difuso das paredes dos brônquios e bronquiectasias de tração na língula e lobos inferiores. Radiografia de tórax com processo intersticial difuso. Solicitado então coleta de PCR (*Polymerase Chain Reaction*) para SARS-CoV-2 através de *swab* nasal e orofaringe, o qual veio positivo. O paciente foi tratado inicialmente com Ceftriaxona e Azitromicina, e após confirmação de COVID-19, recebeu Hidroxicloroquina, além de oxigenioterapia suplementar durante toda a internação. Em 03/04/2020 recebeu alta da UTI para enfermaria e em 11/04/2020, alta hospitalar com oxigenoterapia domiciliar.

CONCLUSÃO

Descrevemos dois casos de pacientes com quadros de COVID-19, laboratorialmente confirmados, precedidos por episódios de hemorragia digestiva alta (HDA). Apesar de possíveis fatores de risco associados, é interessante notar a concomitância de HDA com o diagnóstico de COVID-19 nos relatos acima.

Poucos casos de hemorragia digestiva simultânea a COVID-19 foram reportados na literatura disponível.[6–9] Cavaliere et al relataram 6 casos de HDA associada à COVID-19, manejados com sucesso através de inibidor de bomba de prótons endovenoso, sugerindo aos autores uma ulceração gástrica como provável etiologia dos episódios de HDA, uma vez que não foi realizada endoscopia digestiva alta (EDA) para confirmação. Quadro ulcerativo foi também observado em EDA do paciente EBM. Por outro lado, a endoscopia da paciente CTMC revelou lacerações sugestivas de síndrome de Mallory-Weiss, sem relatos semelhantes descritos na literatura.

As evidências demonstram que o SARS-CoV-2 tem tropismo pelo trato gastrointestinal (TGI), tanto devido a presença de sintomas gastrointestinais de COVID-19[5] quanto pelo encontro de RNA e proteína de nucleocapsídeo viral no TGI de pacientes com COVID-19.[7,10] Sendo assim, é necessária análise mais criteriosa do papel do SARS-CoV-2 e atividade inflamatória diante de condições ou fatores de risco pré-existentes e o desenvolvimento da doença COVID-19 associada à hemorragia digestiva. Dessa forma, entendemos a relevância destas descrições de caso na tentativa de alertar profissionais de saúde para achados de sangramento gastrointestinal e possível correlação de infecção por SARS-CoV-2.

REFERÊNCIAS

1. *Adhanom T. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 [Internet]. World Health Organization. 2020 [cited 2020 May 22]. Available from: https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020*
2. *Jin X, Lian JS, Hu JH, Gao J, Zheng L, Zhang YM, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. Gut [Internet]. 2020 [cited 2020 May 8];69. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320926*
3. *Nobel YR, Phipps M, Zucker J, Lebwohl B, Wang TC, Sobieszczyk ME, et al. Gastrointestinal Symptoms and COVID-19: Case-Control Study from the United States. Gastroenterology [Internet]. 2020 Apr [cited 2020 May 8]; doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.017*
4. *Fu B, Qian K, Fu X. SARS-CoV-2-Induced Vomiting as Onset Symptom in a Patient with COVID-19. Digestive Diseases and Sciences [Internet]. 2020 [cited 2020 May 8];1–3. doi: 10.1007/s10620-020-06285-4*
5. *Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit J, Lippi G. Gastrointestinal symptoms associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis [Internet]. Internal and Emergency Medicine. Springer; 2020 [cited 2020 May 8]. p. 1. doi: 10.1007/s11739-020-02329-9*
6. *Hormati A, Shahhamzeh A, Afifian M, Khodadust F, Ahmadpour S. Can COVID-19 present unusual GI symptoms? Journal of Microbiology, Immunology and Infection [Internet]. 2020 [cited 2020 May 23]. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.020*
7. *Lin L, Jiang X, Zhang Z, Huang S, Zhang Z, Fang Z, et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. Gut [Internet]. 2020 [cited 2020 May 8];69:997–1001. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321013*
8. *Cavaliere K, Levine C, Wander P, Sejpal D v. Management of upper GI bleeding in patients with COVID-19 pneumonia. Gastrointestinal Endoscopy [Internet]. 2020 [cited 2020 May 8]. doi: 10.1016/j.gie.2020.04.028*
9. *Li G, Zhao X, Dong Z, Wang H. SARS-CoV-2 infection presenting with hematochezia [Internet]. Medecine et maladies infectieuses. NLM (Medline); 2020 [cited 2020 May 8]. doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.005*
10. *Uno Y. Why does SARS-CoV-2 invade the gastrointestinal epithelium? Gastroenterology [Internet]. 2020 Apr [cited 2020 May 8]. doi: 10.1053/j.gastro.2020.04.006*

Official Journal of the Brazilian Association of Infection Control and Hospital Epidemiology

Journal of INFECTION CONTROL

ISSN 2316-5324 | Ano IX . Volume 9 . Número 2 . Abr/Jun . 2020

> ACESSE AQUI A REVISTA ONLINE

COMUNICAÇÃO BREVE

Entenda sobre o coronavírus – epidemiologia e precauções

Understand about coronavírus – epidemiology and precautions

Comprender El coronavírus: epidemiologia y precauciones

Jhonatan de Assis Dutra Xavier,[1] Frederico Lucas Braz Alves.[1]

[1]Discente de Enfermagem no Centro Universitário Una de Contagem, Contagem, MG, Brasil.

Recebido em: *05/02/2020*

Aceito em: *13/04/2020*

Disponível online: *13/04/2020*

Autor correspondente:

Jhonatan de Assis Dutra Xavier

jhonatanassis08@gmail.com

Você conhece ou tem algum conhecimento do vírus que está sendo tão falado nos jornais internacionais, o "coronavírus"? Sabe o que é ou como se proteger? Então, este breve e curto comunicado tem como objetivo esclarecer e tornar mais claro os aspectos relacionados à infecção por coronavírus.

Para obtenção de dados foi utilizado dados publicado pela ANVISA,[1] Ministério da Saúde,[2,3] *World Health Organization (WHO),[2,4,6] e Centers for Disease Control and Prevention (CDC).[5]*

O coronavírus é um vírus que foi identificado em Wuhan, na China, no qual é responsável por gerar uma epidemia de casos – de fácil contagio, até o momento, principalmente por atingir as vias respiratórias. O vírus Coronavírus é zoonótico (são transmitidos entre animais e seres humanos), todavia raramente ele infecta os seres humanos, sendo mais comum somente em animas, assim, está sendo considerado um novo vírus, no qual ainda não há muitas evidências e estudos.[1-3] Nos casos confirmados não há evidências de progressões exatas de sua evolução, uma vez que há pacientes que apresentaram sintomas leves, e outros, sintomas severos. Portanto, conhecer sobre os sinais e sintomas é essencial para inicio do tratamento e notificação dos casos imediatamente, para melhor controle dos casos.

Os principais sintomas observados nos casos foram: tosse, dispnéia – com utilização dos músculos acessórios, e febre. Já nos casos mais graves foi observado desenvolvimento de pneumonia, SRAG, insuficiência renal, lesão cardíaca e óbito. Sendo o inicio dos sintomas de 2 a 14 dias após a exposição ao vírus.[1-3]

Este vírus foi relatado pela primeira vez, como infecção humana, no dia 31 de dezembro de 2019, tendo uma disseminação em larga escala desde esta data. Atualmente, segundo dados disponibilizados no dia 03 de fevereiro de 2020, já alcançou um pouco mais de 17.000 (dezessete mil) casos confirmados em todo o mundo, sendo mais de 300 óbitos e mais de 2.200 pessoas em estado grave. A China é responsável por grande parte dos casos registrados e em estados graves, sendo 99% dos casos confirmados.[3,4] No Brasil houve a notificação de 10 casos, sendo nove casos descartados e um considerado como suspeito de uma jovem que esteve em Wuhan e apresentou sintomas respiratórios após voltar de viagem.[3]

No dia 16 de Janeiro de 2020 houve a publicação da OMS de um boletim alertando o monitoramento internacional acerca de pneumonia de etiologia desconhecida, no dia 22 de janeiro houve a ativação de alerta de emergências em território nacional e no dia 27 de janeiro a OMS retificou o documento em que elevou a classificação da epidemia de coronavírus como emergência mundial. Deste modo, é possível observar a velocidade de propagação do vírus entre seres humanos.[3]

Por ser um vírus novo, ainda é difícil realizar o diagnóstico, sendo utilizada apenas a investigação epidemiológica – com questionamento acerca das últimas viagens, em conjunto com exames laboratoriais que comprovem a infecção, como: exame RT-PCR e Sequenciamento parcial ou total do genoma viral. Diagnósticos diferenciais não são utilizados, já que os sintomas são muito semelhantes a outras patologias respiratórias.[3]

O meio de transmissão também está em estudo, portanto, ainda não se sabe ao certo todas as suas formas de transmissão, sendo necessário que prestadores de assistência em saúde estejam atentos para os sinais, realizando a identificação precoce e manejo correto para evitar infecções tanto

para profissionais quanto para os outros pacientes. Portanto, a prevenção é essencial para evitar a propagação deste vírus.[1-5]

Se tratando de prevenção, a adesão aos métodos de precaução/isolamento é irrefutável. Segundo orientações do *World Health Organization*[6] e da ANVISA,[1] ao identificar caso suspeito ou confirmado de coronavírus, o paciente deve ser enquadrado na precaução de transmissão aérea e por contato. Esta precaução preconiza as seguintes medidas: quartos individuais identificados, porta fechada por todo o período de isolamento e manter somente a circulação de profissionais essenciais à prestação de assistência; utilização de máscara cirúrgica pelos profissionais - e para pacientes somente quando forem ser transportados. Outras medidas também essenciais são a utilização de luvas e aventais, preconizada em todos os pacientes atendidos.[1,3,5] Também é orientado a precaução para aerossóis quando for realizar manejo das vias aéreas ou for permanecer no quarto por longos períodos.[3] Ações que promovam maior disseminação de aerossóis devem ser evitadas, se possível, como produção de escarro ou aspiração das vias aéreas. Caso não seja possível evitar, deverá ser realizado com maior cautela.[5]

O paciente deve ser mantido em precaução/isolamento até que informações e exames comprovem não haver critérios de disseminação de patógenos em conjunto com autoridades de saúde locais, estaduais e federais, sendo indicado mitigar ao máximo o número de visitantes destes pacientes.[1,5] A notificação de casos de coronavírus deve ser realizada imediatamente.[1,3]

É essencial que os prestadores de assistência em saúde estejam atentos aos sinais e sintomas que podem caracterizar a infecção por coronavírus, uma vez que sua disseminação ocorre em ampla escala. Portanto, a identificação, treinamento e manejo correto são indiscutíveis para propiciar a prevenção e controle desta epidemia.[1-5]

Logo, até o momento não há estudos ou evidencias que abordem intrinsecamente este tema, e também não há vacina disponíveis, então a melhor forma de evitar que este vírus se propague ainda mais, é a prevenção![4] Destaca-se a necessidade de estudos e evidências sobre este tema o mais breve possível.

REFERÊNCIAS:

1. *Brasil, 2020. Orientações para serviços de saúde: Medidas de prevenção e controle que devem ser adotadas durante a assistência aos casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo novo Coronavírus (2019 – nCoV). Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+T%C3%A9cnica+n+04-2020+GVIMS-GGTES-ANVISA/ab598660-3de4-4f14-8e6f-b9341c196b28*
2. *World Health Organization, 2020. Novel Coronavírus (2019 – nCoV). Disponível em: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019*
3. *Brasil, 2020. Boletim Epidemiológico – Infecção Humana pelo Novo Coronavírus (2019 – nCoV). Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/janeiro/28/Boletim-epidemiologico-SVS-28jan20.pdf*
4. *World Health Organization, 2020. Novel Coronavirus (2019 – nCoV) – Situation Report – 14. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200203-sitrep-14-ncov.pdf?sfvrsn=f7347413_2*
5. *Centers for Disease Control and Prevention, 2020. 2019 Novel Coronavírus – Background. Disponível em: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control.html*
6. *World Health Organization, 2020. Novel Coronavírus (2019-nCoV) advice for the public – Basic protective mensures against the new coronavírus. Disponível em: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public*

Official Journal of the Brazilian Association of Infection Control and Hospital Epidemiology

Journal of INFECTION CONTROL

ISSN 2316-5324 | Ano IX . Volume 9 . Número 2 . Abr/Jun . 2020

> ACESSE AQUI A REVISTA ONLINE

COMUNICAÇÃO BREVE

Transmissão de SARS-COV-2: orientações da Organização Mundial de Saúde

Transmission of SARS-VOC-2: World Health Organization guidelines

Transmisión de SARS-VOC-2: pautas de la Organización Mundial de la Salud

Viviane Maria de Carvalho Hessel Dias,[1] Maria Clara Padoveze,[1] Mirian de Freitas Dal Ben Corradi,[1] Débora Otero Britto Passos Pinheiro,[1] Olívia Cristina Palmeira da Silva Rodrigues,[1] Cláudia Fernanda de Lacerda Vidal,[1] Marcelo Carneiro.[1]

[1]Diretoria Associação Brasileira dos Profissionais em Controle de Infecções e Epidemiologia Hospitalar (ABIH) 2020, São Paulo, SP, Brasil.

Recebido em: *21/04/2020*
Aceito em: *21/04/2020*
Disponível online: *30/04/2020*

Autor correspondente:
Marcelo Carneiro | carneiromarcelo@yahoo.com.br

A OMS (Organização Mundial de Saúde), desde o início da epidemia de COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus, chamado SARS-CoV-2) vem mantendo toda a comunidade medico-cientifica ao redor do mundo atualizada não apenas com relação ao número de casos e óbitos da doença, mas também publicando, revisando e desenvolvendo diversos documentos técnicos de assuntos relacionados, desde o manejo de COVID, critérios de casos (suspeitos, prováveis, confirmados, etc.) até as medidas de prevenção de transmissão da doença para a população geral e também para os profissionais de saúde, linha de frente no enfrentamento dessa pandemia.

No último documento publicado, eles abordam a questão das vias de transmissão do novo coronavírus (SARS-CoV-2).

A extensão da pandemia, o número de óbitos, e o acometimento de profissionais de saúde tem gerado muita ansiedade no mundo todo, e recentemente alguns trabalhos foram publicados sobre esse assunto. Foram destacados em especial dois trabalhos citados pelo documento da OMS:

Um trabalho publicado recentemente na NEJM, onde foi usado um aparelho produtor de aerossol num modelo experimental (e que não se assemelha as condições de vida real de pacientes com COVID-19 tossindo), onde foi avaliado o tempo de permanência do aerossol no ar em um ambiente de laboratório experimental. E outro que relatou a casuística de mais 75.000 casos na China onde não foi caracterizada a transmissão por aerossol. Além destes dois, o documento cita outros artigos onde foi detectado RNA viral de SARS-CoV-2 no ar, mas em nenhum dos trabalhos citados foi avaliada a viabilidade e a infectividade dessas partículas virais encontrados no ar.

Assim, a OMS reforça que a transmissão de coronavírus se dá através da via respiratória por gotículas e por contato (através de fômites contaminados e contato indireto), e preconiza o uso de precauções para esse tipo de transmissão, que incluem a higienização das mãos e o uso de equipamentos de proteção individual (EPI), tais como capote, luvas, e máscara cirúrgica. E que o uso de máscara do tipo respirador (N95 ou PFF2/PFF3) está indicado nos procedimentos geradores de aerossol conforme já relatado e conhecido previamente: intubação endotraqueal, broncoscopia, aspiração aberta, administração de medicamentos via nebulização, ventilação manual antes da intubação (por exemplo, através do uso de máscara e ambú), desconectar o paciente do circuito do respirador, movimentar paciente para posição de prona, ventilação não-invasiva com pressão positiva, traqueostomia, e ressuscitação cardiopulmonar.

A OMS também cita que sua recomendação é consonante com a Sociedade Europeia de Medicina Intensiva (ESICM), a Sociedade de Terapia intensiva (SCCM), o Reino Unido, o Canadá e a Austrália. Cita também que outras recomendações, tais como o Centro de Controle e Prevenção de Doenças americano (CDC) e europeu (ECDC), embora recomendem o uso de respirador, consideram o uso de máscara cirúrgica como uma opção aceitável.

O documento também enfatiza a importância do uso racional e apropriado de todos os EPIs, não apenas quanto a sua indicação correta, mas também no cuidado no momento de desparamentação destes e na adesão as práticas de higienização das mãos.

A ABIH (www.abih.net.br) concorda e corrobora com as recomendações da OMS.

Para informações na íntegra acesse: https://www.who.int/publications-detail/modes-of-transmission-of-virus--causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations

Official Journal of the Brazilian Association of Infection Control and Hospital Epidemiology

Journal of INFECTION CONTROL

ISSN 2316-5324 | Ano IX . Volume 9 . Número 2 . Abr/Jun . 2020

> ACESSE AQUI A REVISTA ONLINE

COMUNICAÇÃO BREVE

A Reforma Macabra da Previdência e a Pandemia por COVID-19: Uma homenagem a vida

The Macabre Pension Reform and the Pandemic by COVID 19: A tribute to life

La reforma macabra de las pensiones y la pandemia de COVID-19: un homenaje a la vida

Carlos Ernesto Ferreira Staling[1]
[1]*Sociedade Mineira de Infectologia*

Recebido em: *12/06/2020*
Aceito em: *15/06/2020*
Disponível online: *15/06/2020*

Autor correspondente:
Carlos Ernesto Ferreira Staling
carlosstarling1@me.com

Às 4 estações da nossa existência. A primavera e sua explosão de cores, aromas e esperança. Ao verão e o suor que brota de nossos poros, ao outono, tempo de colher e ao inverno, momento de recolhimento e degustar o vinho e o ciclo da vida. Pois bem, é isto que nos está sendo sonegado. O desprezo pelos que preparam a terra, plantaram e pisaram a uva é patente. O que o vírus pandêmico desnuda é o desprezo pela vida, pelo trabalho e pela dignidade humana das sociedades cujos governantes tem uma visão que não vai além do seu próprio nariz. Aliás, nariz que deveria estar sempre coberto por uma máscara. Entretanto, o que a mascara não esconde é a perversidade e a estreiteza de princípios. Pois bem, ao minimizar o impacto do vírus numa sociedade e principalmente não a acolher no seu momento mais funesto, o que se despreza são pessoas e a esperança de um povo. Isto nos leva a entender que os CPFs dos que estão sendo destruídos pelo vírus tem propósito.

Vejamos como foi a viajem do vírus pelo planeta e a reação das diferentes sociedades à presença do incomodo visitante. A China o escondeu o quanto pode e ainda o esconde no meio dos seus 2, 3 bilhões de habitantes. Um mistério a ser desvendado. Como pode, uma epidemia como esta não devastar uma das mais densas populações do mundo. Ao sonegar informações, sonega-se o sofrimento. O que sobra são dividendos concentrados e decantados nas mãos de poucos companheiros. Algo não cheira bem nesta história. O vírus tem mesmo este poder, sonega o aroma e o paladar das iguarias mais exóticas. Na África, berço da humanidade a população já sofrida com a AIDS, Ebola e guerras intermináveis absorveu o problema com resignação e planejamento, os quais foram bem mais eficientes do que países abastados. Por outro lado, tragédia sobre tragédia, não altera o futuro, só o abrevia. Na Europa, continente de tantas guerras e calejado pelo sofrimento imposto pela insanidade humana, o golpe foi duro e absorvido com as diferenças que marcam a colcha de retalho cultural, travestida de uma só. Nações que mais desprezaram os princípios humanísticos no passado e foram palco das maiores atrocidades jamais vistas, mostraram que o sofrimento é pedagógico. O pragmatismo alemão deu um show de maturidade, sensibilidade e elegância. Os Franceses se reconciliaram com os coletes amarelos e enfrentaram a dor com a altivez da Torre Eiffel. Os Italianos, confusos, não sabiam se corriam ou se ficavam, foram atropelados pelo vírus. Pelo menos não esconderam os caminhões de mortos. O Papa confinado no Vaticano rezou pelo Zoom, viu o vírus pela grêta e sobreviveu, assim como, a Rainha da Inglaterra. Esta é eterna. O canal da mancha não segurou o Corona, que invadiu o negacionismo Inglês e levou a arrogância para UTI. Os espanhóis lutaram bravamente com suas esquadras, ao final, afundaram como os italianos. Já nossos patrícios portugueses ficaram quietinhos dentro de casa e usaram a técnica do seu Tiãozinho, meu técnico de futebol lá de Ibiá- "ligeireza,

marvadeza e gol de cara, depois nois arrecoi e fica veiaco". Jogo ganho na certa. Os portugueses se saíram muito bem e já planejam içar velas para além mar. Os Suecos não "arrecoieram", cantaram vitória antes da hora e levaram de 10 a zero do vírus. Viraram páreas do continente. Mas, a "Trumpalhada" seguinte, foi ainda pior. O topetudo americano levou porrada de todos os lados do corona. Negou, bloqueou, confiscou, nada funcionou. Deu um show de inabilidade, grosseria e inconsequência. A resposta está agora, nas ruas. Sufocou o seu povo e agora se vê sufocado. Cena dantesca pior, só a nossa. Fomos ironizados até pelo Trumpalhão! Negamos o vírus e agora adotamos a técnica chinesa de omitir os mortos. Ironizamos o Corona e tropeçamos na mangueira dos bombeiros, que nada puderam fazer para apagar o incêndio de estupidez e arrogância. Sinceramente, até as urnas eletrônicas devem estar querendo se auto sepultarem de vergonha de terem eleito um individuo tão desatento ao seu povo. Mas, o discurso eugenista não esconde a macabra arquitetura oportunista da funesta reforma previdenciária. A mortalidade de pessoas acime de 60 anos tem sido devastadora no nosso meio.

Segundo o Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde da semana entre 17 e 23 de Maio, 69,4 % dos óbitos por COVID 19 no Brasil ocorrem em pessoas acima de 60 anos. Estes, tem grande chance de não degustarem a quarta estação. Percebam que a idade para aposentadoria compulsória foi reduzida pelo vírus... a previdência está salva?!!

A lua, lá de cima, viu tudo e ficou calada...

...Mas, não consegue esconder os 134 colegas médicos mortos até o momento, uma amostra das mais de 35 mil pessoas que já perderam a vida nesta genocida epidemia.

Memorial aos médicos vítimas da COVID-19 no Brasil até o dia 05/06/2020 (Fonte, Sindicato dos Médicos de São Paulo):

- 22/03 - Pedro Di Marco da Cruza, 65 anos, cardiologista, Rio de Janeiro – RJ
- 25/03 - Diamir Gomes, 74 anos, anestesiologista, Santos – SP
- 02/04 - Hermes Roberto Radtke, 43 anos, médico radiologista, Fortaleza – CE
- 03/04 - Nelson Martins Schiavinatto, 80 anos, radiologista, Cianorte – PR
- 03/04 - Chiang Jeng Tyng, radiologista, São Paulo – SP
- 04/04 - Alberto Carlos Gamboggi Calastretti, 80 anos, cardiologista, São Paulo – SP
- 05/04 - Ricardo Antonio Piacenso, cardiologista, Rio de Janeiro - RJ
- 05/04 - Paulo Fernando Moreira Palazzo, 56 anos, hematologista, São Paulo – SP
- 05/04 - José Manoel de Melo Gomes, anestesista, Rio de Janeiro – RJ
- 05/04 - Maria Altamira de Oliveira, 71 anos, proctologista, Natal – RN
- 08/04 - Ana Cláudia Monteiro, 46 anos, oftalmologista, Divinópolis – MG
- 08/04 – Claudia Nogueira Cardoso, 56 anos, endocrinologista, Rio de Janeiro – RJ
- 09/04 – João Batista Marangoni, 65 anos, pediatra, Rio de Janeiro – RJ
- 10/04 - Adelia Maria Araujo de Almeida Oliveira, pediatra, São Paulo – SP
- 10/04 - Lúcia Dantas Abrantes, 66 anos, Iguatu – CE
- 10/04 - Luiz Augusto Chirighini Bicudo, 74 anos ortopedista, Santos – SP
- 10/04 - José Ruy de Alvarenga Sampaio, cirurgião, São Paulo – SP
- 11/04 - Jaime Takeo Matsumoto, ortopedista, São Paulo – SP
- 12/04 - Altamir Bindá, Pneumologista, Manaus - AM
- 12/04 - Antônio Tadeu Pinto da Fonseca, 66 anos, ortopedista, Rio Claro – SP
- 12/04 - Kátia Kohler, ginecologista, Santana do Parnaíba - SP
- 12/04 - Raimundo Ferreira Rodrigues, 75 anos, obstetra, Manaus – AM
- 12/04 - Antonio Tadeu Pinto da Fonseca, 66 anos, ortopedista, Rio Claro – SP
- 13/04 - Jorge Mauad Filho, ortopedista, Uberaba – MG
- 13/04 - Maria de Fátima Castelo Branco, 60 anos, João Pessoa – PB
- 14/04 - Ernane Avelar Fonseca, 72 anos, ortopedista, Belo Horizonte – MG
- 16/04 - Carlos Augusto Estorari, 48 anos, Parauapebas – PA
- 16/04 - Élio César Marson, 52 anos, cirurgião, Mossoró – RN
- 16/04 – Paulo Sergio Gonzales, 60 anos, Campinas – SP
- 17/04 – Astolfo Serra, Rio de Janeiro – RJ
- 17/04 - Celso de Almeida Felício, 68 anos, cardiologista, Rio de Janeiro - RJ
- 18/04 - Ricardo Vicente da Silva, pediatra, Jundiaí – SP
- 19/04 - Jayme de Oliveira Júnior, 52 anos, angiologista, Natal – RN
- 20/04 - Flávio Neves Lima, Castanhal - PA
- 20/04 - Frederic Jota S. Lima, São Paulo – SP
- 20/04 - Gilmar Calazans Lima, 55 anos, Ilhéus – BA
- 20/04 - Fernando Noburo Miyake, 56 anos, clínico geral, Santo André – SP
- 20/04 - Mauro Roberto dos Santos Guimarães – PA
- 21/04 - André Fernando Miyake, Santo André – SP
- 21/04 - Geraldo Gomes da Silva – PA
- 22/04 - Gastão Dias Junior, 51 anos, pediatra, Balneário Camboriú – SC
- 22/04 - Nagib Mutran Neto, 62 anos, médico cirurgião, Marabá – PA
- 23/04 - Elismar Almeida Amador, médico ortopedista e traumatologista, São Paulo – SP
- 23/04 - José Marcelino Nunes da Silva Júnior, médico do trabalho, Belém – PA
- 23/04 - Mário Tadashi Komeçu, ortopedista, São Paulo – SP
- 23/04 - Paulo Affonso Chamma, obstetra, Rio de Janeiro – RJ

- 23/04 - Sergio Fagundes, cardiologista, Rio de Janeiro – RJ
- 23/04 - Suzana Aparecida Vital, São Paulo – SP
- 24/04 - Celso de Almeida Felício, intensivista, Rio de Janeiro – RJ
- 25/04 - Edson Yukinari Takeda, 55 anos, ortopedista, Mogi das Cruzes - SP
- 26/04 - Paulo Gonzales, 60 anos – SP
- 27/04 - Avelar Feitosa, ginecologista, Belém – PA
- 27/04 - Magna Sandra Gomes de Deus, 61 anos, ginecologista, Niterói - RJ
- 27/04 - Justino José Lage Neto, anestesiologista - Rio de Janeiro - RJ
- 27/04 - Luiz Sérgio Peixoto Herthal, Rio de Janeiro – RJ
- 28/04 - Ana Maria Caldonceli Vidal Sartori, 48 anos, ginecologista, Rio de Janeiro – RJ
- 28/04 - Edsneider Souza, 42 anos, Vassouras - RJ
- 29/04 - Helena do Rosário Vieira – PA
- 30/04 – Paulo César da Silva Saraiva, 65 anos, ginecologista e obstetra, Rio de Janeiro – RJ
- 30/04 - Rosa Maria Papaléo, 65 anos, anestesiologista e acupuntirista, Recife – PE
- 01/05 – Darlan Buíssa, 77 anos, pediatra, Rio de Janeiro – RJ
- 01/05 - Fernando Freire, psiquiatra, São Luís - MA
- 01/05 - José Guilherme da Silva Tabosa – PA
- 01/05 - Maria da Graça Barra Valente – PA
- 01/05 – Maurício Barbosa Lima, endocrinologista, Rio de Janeiro – RJ
- 02/05 - Sérgio Paulo Almeida Bueno de Camargo, 73 anos, cardiologista, São Paulo – SP
- 03/05 – Marsel Alencar Seabra, 63 anos, geriatra, Rio de Janeiro – RJ
- 03/05 - Milton Luiz Ciappina, 72 anos, médico de saúde da família, Paraná – PR
- 03/05 – Rubens Esquenazi, infectologista, Rio de Janeiro – RJ
- 04/05 – Aldir Blanc Mendes, 73 anos, Rio de Janeiro – RJ
- 04/05 - Dennis Rollano Torres, 68 anos, cirurgião geral, Cotia – SP
- 04/05 – Gilberto Fonseca, anestesista, Rio de Janeiro – RJ
- 04/05 - Maurício Naoto Saheki, 41 anos, infectologia, Rio de Janeiro – RJ
- 04/05 - Marcio Rubens de Almeida Ribeiro - PA
- 04/05 - Raimundo Nonato Costa de Viveiros - PA
- 05/05 – Rodolfo Walter Garcia Arizmendi, 73 anos, Manaus – AM
- 06/05 - Claudio Antonio Figueiredo Reis - PA
- 06/05 – Ramon Pinto Lobo, 60 anos, clínico geral, Jequitinhonha – MG
- 06/05 - Solon Pereira Lopes Ferreira, de 61 anos, clínico geral, João Pessoa – PB
- 07/05 – Célia Bastos Pereira, radiologista, Rio de Janeiro – RJ
- 07/05 – Flávio Rezende Dias, 83 anos, oftalmologista, Rio de Janeiro – RJ
- 07/05 - Roberto Carvalho Lima - PA
- 08/05 - Alex Ribeiro Bello, 53 anos, Xinguara - PA
- 08/05 - Carlos Ronald Correia, Iguatu - CE
- 08/05 - Hugo Hurtado Valderrama, 63 anos, médico reumatologista, São Paulo – SP
- 08/05 - Manoel Amaral Maciel - PA
- 09/05 - Cliciane Fochesatto, Fonte Boa - AM
- 09/05 - Elivaldo Batista de Souza - PA
- 09/05 - Josefina Darwich Borges Leal - PA
- 09/05 - Osmar Seabra - PA
- 09/05 - Sergio Moreira, 68 anos, São Paulo - SP
- 10/05 - José Guilherme Henrique dos Santos - PA
- 10/05 - Ramon Barbosa, 43 anos, Jequié - BA
- 11/05 - Danilo David Santos, 33 anos, psiquiatra, Rio de Janeiro - RJ
- 11/05 - Eliane Buarque de Freitas Machado, Maceió – AL
- 11/05 – Maria Amélia Fagundes de Macedo, 83 anos, Crato – CE=
- 11/05 - Valdir Pedro Pereira, 60 anos, médico de família e comunidade, Mauá – SP
- 12/05 – Caroline Barros Patrocínio, 29 anos, pediatra, Rio de Janeiro – RJ
- 13/05 - Carlos Marcos Buarque Gusmão, 56 anos, socorrista do Samu, Taboão da Serra - SP
- 13/05 - Claudio Sérgio Carvalho de Amorim, 69 anos, pediatra, Belém – PA
- 13/05 - Gilberta Bensabath, 95 anos, bacteriologista - PA
- 14/05 - Carlos Fernando Serizawa, clínico geral, Mauá - SP
- 14/05 - Jorge Puga Rebelo, cirurgião plástico, Belém -
- 14/05 - Marcos Paiva, 67 anos, clínico geral, João Pessoa - PB
- 14/05 - Raimundo Malcher Pinon, 72 anos, pediatra, Macapá – AM
- 14/05 – Thelmo Trilha Sym, 65 anos, ginecologista, Rio de Janeiro – RJ
- 15/05 - Agostinho Hermes de Miranda Neto, clínico geral, Belém - PA
- 15/05 - Benício Nunez, 61 anos, Dourados – MS
- 15/05 – Victor Luiz Bom, radiologista, Rio de Janeiro – RJ
- 16/05 - José Virgílio Ornellas de Freitas, clínico geral, Cabo Frio – RJ
- 17/05 – Luis Alberto Beleiro Barreiro, angiologista, Rio de Janeiro – RJ
- 17/05 - Homero Rodrigues, 49 anos, ortopedista, Cabo de Santo Agostinho - PE

- 17/05 - Oriel Brilhante Oliveira, ortopedista, João Pessoa – PB
- 17/05 – Pasquale Francisco Giglio, urologista, Rio de Janeiro – RJ
- 19/05 – Eduardo Vidoso, 68 anos, São Gonçalo – RJ
- 19/05 – Fernando Jordão de Souza, urologista – PA
- 19/05 - José Ronaldo Menezes, 60 anos, Goiânia – GO
- 20/05 - Orlando Damascena, 71 anos, ginecologista, João Pessoa – PB
- 20/05 – Otávio Roberto da Silva e Silva, 53 anos, socorrista do Samu, Santana – AP
- 21/05 – Antonio Mateus Ferreira, Rio de Janeiro – RJ
- 22/05 – Iasmin de Albuquerque Cavalcanti Duarete, 62 anos, pediatra, Maceió – AL
- 22/05 – Paulo Sampaio, 74 anos, São Gonçalo – RJ
- 23/05 – Augusto César Senna de Almeida, 58 anos, São Gonçalo – RJ
- 24/05 – João Batista Medeiros Costa, 65 anos, Natal – RN
- 25/05 – Emivaldo Soares Martins, 63 anos, ginecologista e obstetra, Goiânia – GO
- 25/05 – Valeria Calife, Natal – RN
- 28/05 - José Henrique Mello de Freitas, 56 anos, ginecologista e obstetra, Piracicaba – SP
- 01/06 - Enéas Andrade da Cunha, 74 anos, pediatra, Franca – SP
- 01/06 - Rafael Mussiello, 77 anos, ginecologista e obstetra, Vitoria – ES
- 03/06 – João Angelim, 78 anos, urologista, Rio Branco – AC
- 04/06 - Marden Washington Pires Cavalcante, ortopedista, Maceió – AL
- 05/06 – Dálvaro Borges Carneiro Junior, 64 anos, cardiologista, Presidente Prudente – SP
- 06/06 – Renato Menezes, 69 anos, ortopedista, São Paulo – SP
- 07/06 – Miguel Tavares, 51 anos, Recife – PE
- 09/06 - Clóvis Gorski, 72 anos, cirurgião, Guarapuava – PR
- 09/06 – Edilson Dias Leão, 55 anos, pediatra, Imperatriz – MA

Official Journal of the Brazilian Association of Infection Control and Hospital Epidemiology

Journal of INFECTION CONTROL

ISSN 2316-5324 | Ano IX . Volume 9 . Número 2 . Abr/Jun . 2020

> ACESSE AQUI A REVISTA ONLINE

CARTA AO EDITOR

A pandemia da COVID-19, o isolamento social e as revistas científicas

The COVID-19 pandemic, social isolation and scientific journals

La pandemia COVID-19, el aislamiento social y las revistas científicas

Silvia Virginia Coutinho Areosa, Mari Ângela Gaedkeo[6]

[1]*Universidade de Santa Cruz do Sul, Unisc, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.*

Recebido em: *17/04/2020*
Aceito em: *19/04/2020*
Disponível online: *03/05/2020*

Autor correspondente:
Silvia Virginia Coutinho Areosa | sareosa@unisc.br

Descritores: *isolamento social; pandemia; atividades científicas e tecnológicas*

Sabemos que a COVID-19 causada pelo SARS-COV2 é uma doença nova e um grande problema de saúde pública de magnitude global que possui uma transmissão rápida e tende a sobrecarregar os serviços de saúde. As notícias que a mídia nacional e internacional trazem a cada dia, aponta um cenário de que em cada país a situação é distinta e o número de mortes também, às vezes refletindo os aspectos sanitários, mas em outros momentos aspectos socioculturais, como por exemplo o quanto a população contribui aderindo ou não às orientações de isolamento social. Ficar em casa é a "ordem do dia" e o que pedem a maioria dos especialistas na área médica e os governantes preocupados com a capacidade de atendimento dos serviços de saúde. E por que é tão difícil ficar em casa?

A partir da década de 80 o conceito de retraimento social começou a ser estudado e passa a assumir uma importância cada vez maior na nossa sociedade em transformação e, nas imposições que a nova pandemia mundial nos apresenta. Assim, muitos autores falam do retraimento social utilizando diferentes terminologias, algumas vezes sem fazer distinção entre elas, usando termos como: isolamento social, evitamento social, timidez e inibição para se referirem ao mesmo conceito.[1] Porém, o isolamento social que agora nos atinge, não é causado por fatores internos a pessoa e não tem a ver com desejo de solidão ou timidez, ao contrário tem a ver com medo e prevenção. Com solidariedade e empatia para com o outro e de cuidado para comigo mesmo, então por que é tão doloroso nos mantermos em quarentena?

O homem é um ser social: Somos seres individualizados e, ao mesmo tempo, coletivos. Nós somos influenciados pela sociedade a partir das relações culturais e de nossas relações sociais. O homem, desde seus primórdios, é considerado um ser de relações sociais, que incorpora normas, valores e regras presentes na sociedade. A relação homem e trabalho também reflete a relação entre o ser social e a natureza. Ao mesmo tempo em que ele transforma a natureza, transforma a si mesmo, possibilitando a transição do ser biológico para o ser social.[2] E assim, com esse pensamento de Lukács, podemos entender porquê nos é tão difícil ficar em casa, isolados dos colegas de trabalho, dos colegas de escola, dos amigos com quem trocamos ideias sobre o mundo, a política e a moda.

Neste contexto, uma das vertentes que surgem a serem exploradas por estudos científicos, é o efeito que teremos a longo prazo do isolamento social sobre a saúde mental, especialmente de crianças e idosos. Como nunca houve uma política de saúde pública global de orientação ao isolamento social na dimensão que temos vivenciado, não sabemos o que virá adiante em termos do real impacto em todas as esferas de nossa vida.

E qual o papel das revistas científicas nisso tudo?

O editorial de abril da revista Memórias do Instituto Oswaldo Cruz[3] reflete: "*uma revista que publica pesquisas de alta qualidade motiva os pesquisadores a enviarem novos manuscritos de qualidade semelhante aos já publicados, contribuindo para um aumento no prestígio da revista e classificação, que por*

sua vez leva à submissão de manuscritos mais fortes e assim por diante". Nesta lógica dos editores, as revistas científicas que propuserem agora abrir seus números aos artigos sobre a nova situação de saúde que vive a humanidade, poderão atrair: os melhores manuscritos dos cientistas renomados e os textos mais inovadores, pois sobre esse vírus tudo é novo. Nesta perspectiva, este periódico que é um dos "veículos" para a disseminação de experiências e estudos científicos relacionados às questões de vigilância e controle de infecções relacionadas a doenças notificáveis, doenças infecciosas, saúde ocupacional e áreas afins, não poderia ficar de fora deste momento pelo qual a sociedade está passando, momento de incertezas e novidades e no qual, as revistas científicas precisam colaborar com a divulgação do conhecimento acadêmico para o enfrentamento desta pandemia. Mais do que nunca este é um momento de responsabilidade ética, social e legal de todos os profissionais de saúde e pesquisadores, em que tem-se a oportunidade de contribuir com a produção do conhecimento. Diante do atual cenário vive-se diariamente oportunidades de aprendizado e de exercício ético da profissão no atendimento às necessidades de saúde da população.

REFERÊNCIAS:

1. *Coplan, R. J., & Rubin, K. H. (2007). Social withdrawal in childhood: Conceptual approaches, definitions, and methodological issues. In: A. S. Lo Coco, K. H. Rubin, & C. Zappulla (orgs.), L'isolamento sociale durante l'infanzia. Milan, Italy: Unicopli. (pp. 1-24).*
2. *Lukács, György.(2004). Ontologia del Ser Social:El Trabajo– textos ineditos en castellano. Buenos Aires: Ediciones Herramienta.*
3. *Brandão, A.A; CUPOLILLO,E; PIRMES, C. Revistas Científicas Brasileiras: desafios, (des) incentivos e uma questão fundamental. Editorial Revista Memórias do Instituto Osvaldo Cruz. In: https://memorias.ioc.fiocruz.br/recent-posts/item/16-brazilian-scientific-journals-challenges-disincentives-and-one-fundamental-question. Acessado em 14/04/2020*

Official Journal of the Brazilian Association of Infection Control and Hospital Epidemiology

Journal of INFECTION CONTROL

ISSN 2316-5324 | Ano IX . Volume 9 . Número 2 . Abr/Jun . 2020

> ACESSE AQUI A REVISTA ONLINE

CARTA AO EDITOR

Ferramenta de triagem na redução do impacto da pandemia COVID-19

Screening tool to reduce the impact of the COVID-19 pandemic

Herramienta de detección para reducir el impacto de la pandemia de COVID-19

Adriano da Silva Dutra,[1] Tatiana Kurtz,[1,2,4] Marilia Dornelles Bastos,[1,2,4] Jackson Caldas Wittmann,[1] Maikel Luis Kolling,[1] Fernando Godoy Pereira das Neves.[3,4]

[1]*Universidade de Santa Cruz do Sul (Unisc), Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.*
[2]*Hospital Santa Cruz, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.*
[3]*Universidade do Vale do Taquari (Univates), Lajeado, RS, Brasil.*
[4]*Preceptor voluntário no serviço de Call Center, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.*

Recebido em: *01/05/2020*
Aceito em: *06/05/2020*
Disponível online: *06/05/2020*

Autor correspondente:
Tatiana Kurtz
kurtz@unisc.br

Descritores: *Ferramenta de triagem, Covid-19, Call Center.*

O avanço da pandemia Covid-19 evidencia as inúmeras dificuldades na área da saúde, vivenciadas nos países que vêm experienciando a superlotação dos hospitais e, consequentemente, a falta de leitos para oferecer suporte aos pacientes infectados pelo novo coronavírus. Os impactos provocados pela pandemia não são delimitados por fronteiras ou poder econômico de nações, e sim pela alta taxa de transmissão e contágio do vírus com importante prejuízo na saúde física e mental na sociedade.[1,2]

A partir desse contexto, em uma ação conjunta entre o Curso de Medicina da Universidade de Santa Cruz do Sul (UNISC) - com seus alunos concluintes, docentes e médicos preceptores - e o Setor de Informática dessa instituição, desenvolvemos um sistema informatizado para ser utilizado como ferramenta de triagem em um *Call Center.* Tal iniciativa teve como intuito auxiliar a população da cidade de Santa Cruz do Sul - RS - e, consequentemente, minimizar o impacto da pandemia no que tange às aglomerações nos hospitais e emergências da região, bem como nas unidades básicas de saúde.

A ferramenta foi desenvolvida, sob o viés da informática, de forma integrada aos sistemas corporativos já existentes na instituição utilizando o *framework* Yii, ambiente totalmente escrito em linguagem PHP (*Hypertext Preprocessor*)[3] com orientação a objetos e baseado em arquitetura MVC (Modelo, Visualização e Controlador).[4] Essas características do *Yii* permitem aos desenvolvedores a implementação de soluções rápidas e eficientes de forma fácil e intuitiva, otimizando tempo e recursos valiosos no atual cenário de pandemia em que vivemos. Além do *framework,* também foram utilizados, no desenvolvimento do sistema, o banco de dados Microsoft SQL Server que tem por função armazenar o registro de informações[5] dos pacientes e o Microsoft Power BI, ambiente de *Business Intelligence* que permite a visualização e análise de dados em formato de *dashboards* e relatórios de fácil utilização e compreensão.[6]

Sob a perspectiva da medicina, suprimos a ferramenta com base no Protocolo de Manejo Clínico do Coronavírus na Atenção Primária à Saúde[7] para que ela levasse em consideração o histórico de patologias prévias dos pacientes, os sinais e sintomas que fazem parte da fisiopatologia da doença. Tais

informações possibilitam a realização de uma parametrização com base no grau de severidade dos quadros apresentados pelos pacientes aos atendentes do *Call Center* na medida em que o formulário eletrônico da ferramenta é preenchido pelos acadêmicos e preceptores.

Desta forma, a ferramenta desenvolvida permitiu que equipes das áreas da saúde realizassem as triagens de pacientes de forma mais efetiva, uma vez que o sistema orienta os atendentes a respeito de condutas médicas adequadas para cada relato do estado geral em que se encontra o paciente. Com base nas informações preenchidas a ferramenta oferece três possíveis encaminhamentos: para o Pronto Atendimento do Hospital Santa Cruz, quando existem fortes indícios de o paciente ser portador do coronavírus; para o Hospital de Campanha, quando o paciente apresenta sinais e sintomas que não são considerados graves, porém indicativos de necessidade de avaliação médica presencial. Cabe ressaltar que, nessas duas situações, a ferramenta envia um e-mail para os locais citados com um relatório contendo a anamnese do paciente. Ainda, temos um terceiro encaminhamento que sugere que o paciente permaneça em sua residência. Nesse caso o paciente é orientado, pelo médico preceptor e o discente do curso de medicina, sobre os cuidados que deve ter em caso de mudança do seu quadro clínico e é agendada uma reavaliação em 24 horas, na própria ferramenta de atendimento. O sistema foi programado com a funcionalidade de alerta para que a equipe de atendimento seja informada que deve entrar em contato com o paciente evitando assim possíveis esquecimentos.

Tais funcionalidades da ferramenta foram repassadas para a equipe por meio de uma capacitação prévia ao início dos atendimentos do *Call Center. N*a equipe os discentes, concluintes do curso de medicina, são responsáveis pelos atendimentos telefônicos e preenchimento do formulário eletrônico da ferramenta, e os médicos preceptores (professores do curso de Medicina e médicos voluntários) são responsáveis pela validação da conduta sugerida pela ferramenta.

No momento, o serviço de *Call Center* disponibilizado pela universidade cumpre seu papel atendendo a comunidade local, totalizando até o momento 35 ligações, gerando um total de 66 atendimentos em 30 dias. Tais ligações evitaram que 31 pessoas buscassem auxílio nos Hospitais e Unidades Básicas de Saúde do município de Santa Cruz do Sul desnecessariamente. Ademais, 3 pacientes foram encaminhados para atendimento no Hospital de Campanha da cidade e 1 paciente foi encaminhado para o Hospital Santa Cruz. Assim, a ferramenta facilita o acesso à informação e à orientação adequada, aliviando a tensão emocional gerada pela pandemia.

Baseados nesta análise inicial e verificando as necessidades apresentadas pelos demais municípios que compõem a 13ª Coordenadoria Regional de Saúde - Candelária, Gramado Xavier, Herveiras, Mato Leitão, Pantano Grande, Passo do Sobrado, Rio Pardo, Sinimbu, Vale do Sol, Vale Verde, Venâncio Aires e Vera Cruz -, optamos em ampliar nossa área de atuação com perspectivas de, através de atendimentos por telemedicina, auxiliarmos regiões distantes que estejam necessitando de ajuda para evitar o "colapso" da rede hospitalar.

REFERÊNCIAS

1. *Holmes EA O'Connor RC Perry VH et al. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science. Lancet Psychiatry. 2020; (published online April 15).*
2. *Reger M.A., Stanley I.H., Joiner T.E. Suicide mortality and coronavirus disease 2019 - A perfect storm? JAMA. Psychiatry. 2020 doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.1060*
3. *Powers D. PHP 7 Solutions: Dynamic Web Design Made Easy. 4. ed. [S.l.]: Apress, 2019.*
4. *Makarov A. Yii Application Development Cookbook - Second Edition. 2. ed. [S.l.]: Packt Publishing Ltd, 2013.*
5. *Woody B, Dean D, Bansal DGTG, Conners M, Tok WH. Data Science with Microsoft SQL Server 2016. 1. ed. [S.l.]: Microsoft Press, 2016.*
6. *Microsoft. O que é Power BI, 2019. Disponivel em: <https://docs.microsoft.com/pt-br/power-bi/power-bi-overview>. Acesso em: 28 abril 2020.*
7. *Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo de manejo clínico do Coronavírus (covid-19) na atenção primária à saúde: versão 6. Brasília, 2020.*

Official Journal of the Brazilian Association of Infection Control and Hospital Epidemiology

Journal of INFECTION CONTROL

ISSN 2316-5324 | Ano IX . Volume 9 . Número 2 . Abr/Jun . 2020

> ACESSE AQUI A REVISTA ONLINE

CARTA AO EDITOR

Comemorando o dia Mundial para Higiene das Mãos em tempos da pandemia do Covid-19

Celebrating World Hand Hygiene Day in times of Covid-19 pandemic

Celebrando el Día Mundial de la Higiene de las Manos en tiempos de la pandemia de Covid-19

Adriana Cristina Oliveira[1]

[1]*Professora Titular do Departamento de Enfermagem Básica da Escola de Enfermagem da UFMG, Belo Horizonte, MG, Brasil.*

Recebido em: *04/05/2020*
Aceito em: *10/05/2020*
Disponível online: *14/06/2020*

Autor correspondente:
Adriana Cristina de Oliveira
adrianacoliveira@gmail.com

No dia 5 de Maio, mais uma vez chega o momento de comemorarmos o Dia Mundial de Higiene das Mãos (HM), proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS), reforçando a premissa de que o cuidado limpo está em suas mãos. Nossas ações nesse dia, sempre buscaram incentivar profissionais de saúde e comunidade a melhorarem a adesão a higiene de mãos como cuidado fundamental para reduzir a disseminação de microrganismos. No entanto, nesse ano, com a pandemia do novo coronavírus, essa campanha se fortalece ainda mais, quando a OMS nos coloca claramente que a HM com água e sabão e, quando não for possível, com o uso do álcool em gel está entre o conjunto das principais medidas de prevenção da disseminação do coronavírus. E, para além desse momento, a higiene das mãos está entre os desafios mais urgentes identificados pelas Nações Unidas a serem enfrentados nos próximos 10 anos (agenda 2020-2030) pela comunidade global. Visa fortalecer o primeiro desafio global da Organização Mundial de Saúde, incluindo as melhores práticas de higiene das mãos e o papel central desempenhado por enfermeiras e parteiras no alcance de um cuidado seguro. A ideia foi evidenciar, no Ano dedicado à Enfermagem, em comemoração ao bicentenário de nascimento de Florence Nightingale, declarado pela OMS para 2020, a contribuição crucial desses profissionais para o fortalecimento dos sistemas de saúde de qualidade, prevenindo infecções associadas aos cuidados de saúde e, nesse momento de forma importante em destaque, no enfrentamento da pandemia da Covid-19. Assim, a OMS nos relembra que, a melhoria da adesão à higiene das mãos é um desafio contínuo, mas que soluções simples e de baixo custo podem superá-la, inclusive no apoio à segurança e dignidade das populações e nos serviços de saúde. Para essa data, algumas premissas foram definidas pela OMS para o Dia Mundial de Higiene das Mãos e que envolvem a todos, como uma convocação aos diferentes atores sociais desse processo. E nos aponta: Enfermeiras: "O cuidado seguro começa com você." Parteiras: "Suas mãos fazem toda a diferença para mães e bebês." Gestores e formuladores de políticas: "Lembre-se que o quantitativo de pessoal de enfermagem está diretamente relacionado à prevenção das infecções e melhoria do cuidado seguro e de qualidade ao paciente. Invista em mecanismos de qualificação da enfermagem, como reconhecimento de sua liderança e protagonismo". Líderes do Controle de Infecção: "Capacite enfermeiras e parteiras na prestação do cuidado seguro."

Pacientes e famílias: "Cuidado mais seguro para você, com você".

Portanto, lembramos que, o dia de hoje deve nos remeter a um reforço do que precisamos atentar para todos os demais dias, *higienizar as mãos, cuidar de si, proteger o outro, em todos os níveis, em todos os segmentos, sociais, institucionais e políticos, sobret*udo nesse momento da pandemia, *higienizar as mãos representa além do cuidado seguro, um ato de amor, de compromisso e de segurança para toda sociedade.*

REFERENCIAS:

https://www.who.int/infection-prevention/campaigns/clean-hands/5may2020/en/

https://www.un.org/sustainabledevelopment/decade-of-action/

Official Journal of the Brazilian Association of Infection Control and Hospital Epidemiology

Journal of INFECTION CONTROL

ISSN 2316-5324 | Ano IX . Volume 9 . Número 2 . Abr/Jun . 2020

> ACESSE AQUI A REVISTA ONLINE

RELATO DE EXPERIÊNCIA

Vigilância intra-hospitalar no controle de transmissão da COVID-19

Intra-hospital surveillance on COVID-19 transmission control

Vigilancia hospitalaria en el control de transmisión de COVID-19

Thaissa Pinto de Melo,[1] Patricia Amanda Pereira Vieira,[1] Evarilda Maia Nobre Feitosa,[1] Luciana Pinto Bandeira,[2] Daniela Maria Freire Marinho,[3] Maria Sônia Rocha,[1] Marciano Gonçalves de Sousa,[1] Larissa Taumaturgo Baltazar,[4] Luciana Auxi Teixeira Josino da Costa.[2]

[1]Professor de Infectologia, Departamento de Biologia e Farmácia, Universidade de Santa Cruz do Sul (Unisc). Controle de Infecção e Epidemiologia Hospitalar. Hospital Santa Cruz do Sul, Santa Cruz do Sul, RS, Brasil.

Recebido em: *17/06/2020*
Aceito em: *18/06/2020*
Disponível online: *18/06/2020*

Autor correspondente:
Thaissa Pinto de Melo
thaissapintodemelo@outlook.com

RESUMO

Objetivos: relatar a criação e a operacionalização de um instrumento de vigilância para controle de infecção intra-hospitalar da COVID-19 em um hospital terciário de alta complexidade em Fortaleza-CE, Brasil. **Descrição do caso:** relato de experiência sobre a criação e a operacionalização de um instrumento de vigilância intra-hospitalar denominado Ronda, produzido pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar. Foi desenvolvido um instrumento em que era possível a identificação precoce de casos suspeitos de COVID-19 intra-hospitalar. **Conclusão:** as informações obtidas pelo Projeto Ronda da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar desta instituição traçarão diretrizes assistenciais direcionadas. O hospital mantém vivas suas responsabilidades institucionais de assistência, pesquisa e ensino. Estamos certos de que, a partir da ciência e da cooperação, será possível vislumbrar um período de otimismo e superação nos próximos anos.

Descritores: *Infecções por Coronavirus; Controle de Infecções; Pandemias*

INTRODUÇÃO

No final de dezembro de 2019, foi relatado em Wuhan, China, o surto de uma nova doença causada pelo Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2) e que, posteriormente, afetaria o mundo como uma nova pandemia.[1,2] O insuficiente conhecimento científico sobre o novo coronavírus e sua alta capacidade de disseminação geraram incertezas sobre as melhores estratégias utilizadas para o seu enfrentamento em diferentes partes do mundo.[3] Sabe-se que cada região tem suas particularidades que poderiam provocar mudanças no comportamento da doença. Questões relacionadas à desigualdade social, densidade demográfica com formação de aglomerações e capacidade do sistema de saúde são determinantes para delinear as melhores estratégias para cada local.[4]

A disseminação da doença é rápida, já que a transmissão ocorre de pessoa para pessoa por meio direto ou por gotículas, sendo assim, o enfrentamento ao COVID-19 requer cuidados como lavagem frequente das mãos, evitar contato mais próximo e consequentemente adotar medidas de afastamento social e isolamento. Porém, sabe-se que muitos fatores podem interferir positivamente e negativamente para que práticas eficazes de controle de doenças sejam implementadas, tais como campanhas de informação, práticas locais de saúde, comportamento social e crenças.[4,5]

Nesse contexto, o Brasil, no dia 3 de fevereiro de 2020, declarou, por meio da Portaria nº 188 do Ministério da Saúde, Emergência em Saúde Pública de Importância Nacional, em decorrência da do Sars-CoV-2, correspondendo a uma classi-

ficação de risco em nível 3. Essa medida teve o intuito de favorecer que medidas administrativas fossem tomadas com maior agilidade e para que o país se preparasse para o enfrentamento da pandemia.[6]

A resposta a COVID-19 foi subdividida de forma didática em quatro fases: contenção, que inicia antes do registro de casos em um país ou região; a mitigação que inicia quando já existe uma transmissão sustentada da infecção, tendo como objetivo diminuir os níveis de transmissão, adotando medidas para redução da circulação de pessoas; a supressão que é necessária quando nenhuma das medidas anteriores conseguiram alcançar sua efetividade, sendo fundamental a implantação de medidas mais radicais de distanciamento social de toda a população; e, por fim, a fase de recuperação, que é observada quando há sinal consistente de involução da epidemia, sendo também o momento de alguns cuidados para a reestruturação social e econômica do país.[3]

Para se ter uma ideia da capacidade de disseminação da doença, no mundo, até o dia 18 de maio de 2020, foram confirmados 4.618.821 casos de COVID-19 e 311.847 óbitos com taxa de letalidade em torno de 6,7%. Já o Brasil apresentou, até a mesma data, o total de 254.220 casos confirmados com 16.792 óbitos causados pela doença, o que representa 5,5% do total de casos confirmados e de 5,4% do total de óbitos no mundo durante o mesmo período. Enquanto isso, no Ceará, até dia 19 de maio de 2020 às 14h, houve a confirmação de 26.951 casos, sendo que destes, 55,5% (14.950) são provenientes de Fortaleza. Neste ínterim, ainda, a taxa de letalidade do estado ficou em torno de 6,8% com 1.847 óbitos no total.[7]

Foi necessário, então, observar algumas experiências exitosas que seriam cruciais para que as ações estratégicas de enfrentamento do vírus fossem tomadas a fim de reduzir o número de óbitos. A exemplo, o Japão realizou uma vigilância rigorosa entre o tempo da doença em um caso primário (suspeito) até sua manifestação em um caso secundário (infectado) para entender a transmissibilidade da doença. Nesse ponto, observa-se que a vigilância precoce foi fundamental para controlar a disseminação e transmissão do vírus, realizando o mapeamento dos casos suspeitos/infectados e realizando o isolamento precoce das pessoas reagentes para COVID-19.[8,9]

Dado a isso, o Governo do Ceará a partir da criação do plano de contingência, protocolos, fluxos, decretos e educação permanente de seus profissionais, vem realizando inúmeras ações para o enfrentamento da doença. A partir do dia 20 de março de 2020, o estado determinou medidas mais duras, visando conter a propagação da COVID-19, que até aquele momento contava com 20 casos notificados.[10] Para suportar a demanda crescente, cada serviço de saúde ficou responsável por estruturar as políticas e estratégias necessárias para o enfrentamento da pandemia do Sars-CoV-2, incluindo o gerenciamento dos recursos humanos e materiais.[11]

É importante que o serviço monitore a implementação de adesão às ações que foram elaboradas estrategicamente para o enfrentamento da pandemia do Sars-CoV-2, haja vista que esse monitoramento favorecerá a detecção dos nós críticos, assim como auxiliará o melhor manejo do paciente, de acordo com a realidade de cada serviço. Como exemplo pode ser necessário reforçar orientações para um grupo de profissionais, direcionando melhor sua capacitação conforme a necessidade, readequar fluxos e realizar ações emergenciais em casos de escassez de recursos materiais e humanos.[11,12]

Um dos pontos mais importantes a se discutir são quais estratégias adotadas para identificação de casos suspeitos, confirmados e contactantes de COVID-19 de forma a prevenir, controlar ou impedir a transmissão do vírus dentro dos serviços de saúde. É necessário um reforço especial quanto a isso, de forma que que os pacientes suspeitos ou confirmados sejam identificados o mais rápido possível e as ações sejam realizadas de forma ágil para evitar danos aos demais pacientes e profissionais da instituição.[11]

Diante do exposto, o Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Geral de Fortaleza (HGF), criou o Projeto Ronda COVID-19 com o intuito de realizar a vigilância diária dos pacientes, buscando estratégias para a reorganização das unidades, estabelecidas por critérios determinados pelo início dos sintomas, solicitação de exames, acompanhamento de casos confirmados, suspeitos e seus contactantes. Tal experiência tem proporcionado excelentes resultados na busca ativa dos pacientes, sendo um instrumento eficiente para monitoramento das ações relacionadas ao COVID-19 e para a tomada de decisão no âmbito estratégico e operacional.

Dessa forma, o nosso objetivo foi relatar a criação e a operacionalização de um instrumento de vigilância para controle de infecção intra-hospitalar da COVID-19 em um hospital terciário de alta complexidade emFortaleza-CE, Brasil.

RELATO DO CASO

Trata-se de um estudo descritivo, do tipo relato de experiência, sobre a criação e a operacionalização de um instrumento de vigilância intra-hospitalar denominado Ronda, produzido pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH). O escopo de tal estratégia é a identificação precoce de sinais e sintomas da COVID-19 em pacientes internados em um centro de referência para as regiões Norte e Nordeste do Brasil.

Dessa forma, para a elaboração do relato, foram utilizados registros memográficos dos profissionais da referida comissão envolvidos na construção do instrumento. Em seguida, fez-se uma análise crítica e sintéticadas ações de trabalho.

Contexto de criação

As atividades do Projeto Ronda tiveram início no mês de março de 2020, período que se iniciaram as admissões de pacientes com suspeita de COVID-19 na instituição. O primeiro caso confirmado foi em um paciente assintomático em seguimento por transplante hepático. Posteriormente, outros casos suspeitos foram pacientes atendidos com suspeita de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) no serviço de urgência e emergência do hospital. No decorrer da evolução da pandemia, observou-se também uma crescentetransmissão do vírus entre os diversos setores do hospital, incluindo enfermarias, centro cirúrgico e unidades de terapia intensiva. Nosso sistema de Ronda de vigilância foi uma estratégia encontrada pela equipe para identificação ativa e precoce da infecção nos pacientes internados e nos profissionais de saúde que prestam serviço no hospital.

Atualmente, ohospital conta com aproximadamente 600 leitos e mais de 4500 profissionais em geral, sendo a CCIH composta por 08 enfermeiros, 05 médicos e 01 farmacêutico. Com a chegada da pandemia ao Ceará, essa atividade precisou ser incorporada à nossa rotina de forma a não interferir nas ações já existentes. Dessa forma, foi realizada uma escala semanal na qual o time foi dividido em equipes de 3 componentes: dois enfermeiros e um médico infectologista, com escalas de trabalho definidas e atribuições específicas.

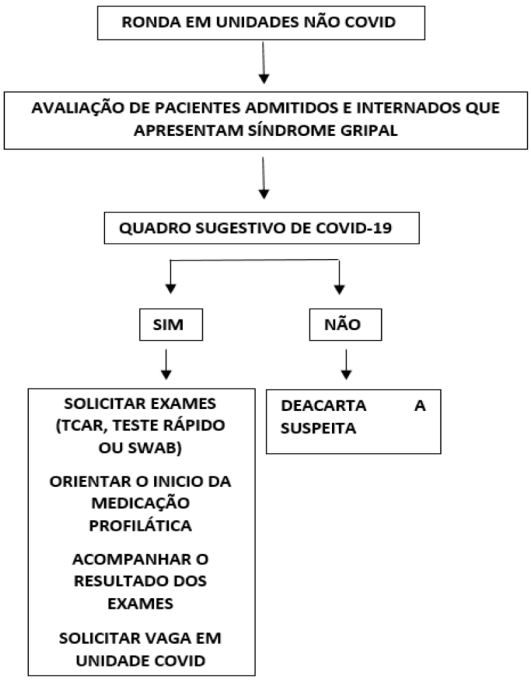
O hospital foi redimensionado em áreas COVID e não COVID, separando pacientes saudáveis daqueles infectados pelo vírus, visto que o cuidado de saúde também eram individualizados. No Ronda de busca ativa, 7 setores foram os alvos, reunindo desde locais de internações breves até setores com pacientes que precisavam de suporte de alta complexidade, como a UTI (unidade de terapia intensiva). Até a primeira quinzena

do mês de maio, aproximadamente 261 pacientes foram identificados e avaliados, sendo classificados como casos suspeitos, sejam eles contactantes sintomáticos ouassintomáticos.

Instrumento construído

De repente, deparamo-nos com a árdua missão de entender a transmissão do vírus, mapear e acompanhar os casos suspeitos a despeito da grandiosidade do hospital. Mantivemos o mesmo número de profissionais da CCIH e, dessa forma, tínhamos que construir algo que fosse operacionalmente racional.

Nossa rotina consistia em abordar a enfermeira do setor questionando-a sobre a existência de algum paciente com síndrome gripal. Adicionado a isso, fazíamos a abordagem dos pacientes já internados e recém admitidos no respectivo setor. Quando havia a sinalização da existência de algum paciente com quadro sugestivo de COVID-19, esse indivíduo era avaliado sobre sintomas, data de início dos sintomas e possíveis contatos com outros indivíduos, como mostra o fluxograma a seguir:



Fluxograma 1. Fluxograma de abordagem de pacientes com síndrome gripal em um hospital terciário de Fortaleza-CE, Brasil, 2020.

A identificação da síndrome gripal e outros sintomas abordavam: febre, tosse, espirro, dispneia, diarreia, cefaleia e anosmia, além de pormenorizada a data de início dos sintomas. Então o paciente era classificado em quadro sugestivo ou não sugestivo de COVID-19. Caso não fosse, esse paciente tinha sua suspeita descartada. Caso fosse, a equipe de enfermagem era sinalizada em contatar a equipe do hospital para fazer o segmento desses pacientes, sendo possível para a mesma solicitação de vaga em unidade COVID, solicitação de exames (tomografia computadorizada de alta resolução de tórax, teste rápido ou swab de nasofaringe), continuar em observação por ser fraca suspeita ou, ainda, mais tarde descartar a suspeita, com o fluxo acontecendo de maneira sistemática.

Somando-se a isso, esses dados eram também encaminhados ao setor de regulação de leitos para que eles pudessem otimizar o quantitativo de vagas disponíveis no hospital com realocação de pacientes. Adicionalmente, ao longo do processo da ronda, notou-se a necessidade de educação em saúde dos profissionais, onde mecanismos de transmissão e os métodos diagnósticos sobre a doença eram discutidos em conjunto. Portanto, a visita estava para além da identificação de possíveis doentes, mas também contemplava aspectos de educação permanente sobre a doença, mesmo que informal.

Observamos que a CCIH, diante da situação de pandemia pelo SARS-Cov-2, precisou ressignificar suas ações. Isso implicou a incorporação de novas tecnologias, a ampliação de vigilância contínua em setores que, até então, não eram prioritários e a responsabilização, dentro da instituição de saúde, de projetos de educação permanente. A ronda foi uma ação que conseguiu contemplar todos esses aspectos.[13]

Nossa atividade, no prisma da vigilância em saúde, possibilitou a coleta de dados e a construção de informações sólidas para a tomada de decisão do corpo clínico do hospital. Isso culminou em ações que abrangeram desde a reorganização de setores até a readaptação de rotinas e costumes da instituição. Todas essas mudanças foram respaldadas em evidências sobre a cadeia de transmissão do vírus, a saber: medidas ambientais, medidas de isolamento de doentes, suspeitos e contactantes, e medidas de atendimento longitudinal.[13,14]

Quanto à criação do instrumento, os critérios de seleção de casos suspeitos foi um assunto bastante explorado pela equipe. Evidências mostram que 88,7% dos pacientes internados desenvolvem febre, 67,8% apresentam tosse, 3,8% diarreia. Uma revisão que avaliou diversos aspectos da doença já traz outros sintomas, como: dor de cabeça, dispneia com esforços leves, mialgia, fadiga e anosmia.[15] Outro achado importante foi o radiológico: a presença de imagem em "vidro fosco"na tomografia de tórax estava presente em 56,3% dos pacientes.[16] Dessa forma, tais achados clínico-radiológicos foram os escolhidos pela CCIH para compor o instrumento.

Outro aspecto importante que se tornou evidente durante a operacionalização da ronda foi o aumento do vínculo entre profissionais da assistência com a equipe da CCIH, já que a interlocução era diária. Percebe-se que essa prática possibilitou a construção de trabalho multiprofissional e interssetorial, que culminou em uma verdadeiralongitudinalidade do cuidado. Isso mostra que o trabalho multiprofissional em saúde possibilita ultrapassar barreiras que o modelo medicalocêntrico impõe e que, nitidamente, quando se fala em controle de infecção, não é efetivo.[17] Notamos também a importância da equipe de enfermagem em todo esse processo, pois, devido a sua constante atuação à beira leita, ela tem a capacidade de identificar mais rapidamente e precocemente novos sinais, sintomas ou complicações da doença.[18]

O papel da CCIH como instrumento de educação permanente nesse cenário ficou bastante evidente. A cada visita aos setores, orientações eram feitas com a finalidade de desenvolver, na equipe, competências inerentes ao cuidado em saúde para a COVID-19, desde de orientações sobre sintomas até métodos diagnósticos. Processos educativos são transformadores, pois aprimora os recursos humanos da instituição valendo-se do próprio local da atividade laboral, aproveitando das situações cotidianas e reais como ambiente de aprendizagem.[19]

Outro impacto importante do projeto foi a possibilidade de parceria com o setor de regulação de leitos. Pois, com o levantamento dos casos, era possível a reorganização dos leitos de forma a fazer uma coorte de contactantes assintomáticos, contactantes sintomáticos e casos confirmados.

Por fim, surto hospitalar por SARS-CoV-2 ainda é pouco descrito, mais ainda quando se associa à infecção intra-hospitalar. Na ronda, já identificamos a necessidade dessa análise. Um estudo feito em Wuhan avaliou a taxa de infecção hospita-

lar em pacientes com COVID-19 constatando que houve uma taxa de infecção hospitalar de 7,1%, tal fato também aumentou a mortalidade desse paciente que adquiriram infecção hospitalar. Dessa forma, esse prisma precisará ser abordado nas ações futura.

CONCLUSÃO

Sabemos que a COVID-19 irá impactar em diversas esferas da sociedade. O entendimento dos detalhes da doença fortalecerá nosso combate a essa pandemia que assola a humanidade. As informações obtidas pelo Projeto Ronda da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar desta instituição traçarão diretrizes assistenciais direcionadas. O hospital mantém vivas suas responsabilidades institucionais de assistência, pesquisa e ensino. Estamos certos de que, a partir da ciência e da cooperação, será possível vislumbrar um período de otimismo e superação nos próximos anos.

REFERÊNCIAS

1. *Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathologicalfindingsof COVID-19 associatedwithacuterespiratorydistresssyndrome. Lancet Respir Med 2020;8(4):420-422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.*
2. *Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirusassociatedwithhumanrespiratorydisease in China. Nature. 2020;579(7798):265-269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3*
3. *Werneck GL, Carvalho MS. A pandemia de COVID-19 no Brasil: crônica de uma crise sanitária anunciada. Cad. Saúde Pública [Internet]. 2020 [acesso 2020 May 22];36(5):e00068820. Availablefrom: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2020000500101&lng=en. Epub May 08, 2020. doi: 10.1590/0102-311x00068820*
4. *Freimuth V, Linnan HW, Potter P. Communicatingthethreatofemerginginfectionstothe public. EmergInfectDis 2000;6(4):337-347. doi:10.3201/eid0604.000403*
5. *Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiologyandpathogenesisofcoronavirusdisease (COVID-19) outbreak. J Autoimmun 2020;109:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433*
6. *Ministério da Saúde (BR). Portaria MS/GM nº 188, de 3 de fevereiro de 2020. Declara Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) em decorrência da Infecção Humana pelo novo Coronavírus (2019-nCoV) [Internet]. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 2020 fev 4; Seção Extra:1. Avaliablefrom:http://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-n-188-de-3-de-fevereiro-de-2020-241408388*
7. *Governo do Estado do Ceará. Secretaria de Saúde do Estado. Doença pelo novo coronavírus. COVID-19. Boletim Epidemiológico, Ceará, n.26, Maio. 2020. Avaliablefrom:https://coronavirus.ceara.gov.br/*
8. *Nakazawa E, Ino H, Akabayashi A. Chronologyof COVID-19 cases onthe Diamond Princesscruiseshipandethicalconsiderations: a reportfromJapan. DisasterMedPublic Health Prep [Internet].2020 Mar 24 [cited 2020 May 20]. doi: 10.1017/dmp.2020.50*
9. *Kakimoto k, Kamiya H, Yamagishi T, Matsui T, Suzuki M, Wakita T. Initialinvestigationoftransmissionof COVID-19 amongcrewmembersduringquarantineof a cruiseship: Yokohama, Japan, February2020. MMWR SurveillSumm. [Internet]. 2020 [cited 2020 May21];69(11):312-3. doi: 10.15585/mmwr.mm6911e2*
10. *Governo do Estado do Ceará. Decreto nº 33.519, de 19de março de 2020. Intensifica as medidas para enfrentamentoda infecção humana pelo novo coronavírus.Diário Oficial do Estado do Ceará 2020; 19 mar.*
11. *Ministério da Saúde (BR). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 7/2020: Orientações para a prevenção da transmissão de COVID-19 dentro dos serviços de saúde. Brasília. 2020.*
12. *Oliveira WK et al. Como o Brasil pode deter a COVID-19. Epidemiologia e Serviços de Saúde [online]. v. 29, n. 2 [cited 22 May 2020], e2020044. doi: 10.5123/S1679-49742020000200023*
13. *Oliveira AC, Lucas TC, Iquiapaza RA. O que a pandemia da covid-19 tem nos ensinado sobre adoção de medidas de precaução?.Texto contexto - enferm. [Internet]. 2020; 29(1). https://doi.org/10.1590/1980-265x-tce-2020-0106.*
14. *Lacerda RA. Produção científica nacional sobre infecção hospitalar e a contribuição da enfermagem: ontem hoje e perspectivas. Rev. Latino-Am. Enfermagem 2002;10(1):55-63. doi: 10.1590/S0104-11692002000100009.*
15. *Guan W, Ni Z, Hu Y. Clinicalcharacteristicsofcoronavirusdisease 2019 in China. N Engl J Med. 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y; Davenport C; Leeflang MMG; Spijker R; Hooft L; Bruel AVD; Emperador D; Dittrich S. Diagnosisof SARS-CoV-2 infectionand COVID-19: accuracyofsignsandsymptoms; molecular, antigen, andantibodytests; androutinelaboratorymarkers accuracyofsignsandsymptoms; molecular, antigen, andantibodytests; androutinelaboratorymarkers. Cochrane DatabaseOfSystematicReviews 2020;4(1):1-15. doi: 10.1002/14651858.cd013596*
16. *Silva MVS, Miranda GBN, Andrade MA. Sentidos atribuídos à integralidade: entre o que é preconizado e vivido na equipe multidisciplinar. Interface Comun Saúde Educ 2017;21(62):589-99.*
17. *Ricaldoni CAC, Sena RR. Educação permanente: uma ferramenta para pensar e agir no trabalho de enfermagem. Rev. Latino-Am. Enfermagem 2006;14(6):837-42.*
18. *Horr L, Oro IM, Lorenzini A, Silva LM. Comissão de controle de infecção hospitalar. Rev. Bras. Enferm. [Internet] 1978; 31(2):182-192. doi: 10.1590/0034-716719780002000005*