

SARS-CoV-2: uma revisão para o clínico

Mateus da Silveira Cespedes, José Carlos Rosa Pires de Souza

Resumo

INTRODUÇÃO: A pandemia de covid-19 decretada pela OMS suscita maior conhecimento acerca do mesmo. **EPIDEMIOLOGIA:** A infecção, atingiu a marca de 950.000 pacientes em 33 países e levantou como fatores de risco presença de comorbidades e idade avançada. **TRANSMISSIBILIDADE:** A transmissibilidade calculada até o momento é similar à epidemia de H1N1, contudo com taxa de mortalidade inferior. **FISIOPATOLOGIA:** O vírus SARS-CoV-2, da família Coronaviridae, tem capacidade de invasão celular através da enzima conversora de angiotensina 2 presente no epitélio respiratório inferior e nas células da mucosa do intestino delgado. **MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS:** a apresentação pode ser dividida em leve (febre, fadiga, tosse, mialgia e escarro) e grave (cianose, dispneia, taquipneia, dor torácica, hipoxemia e necessidade de ventilação mecânica) e tem mortalidade estimada de pouco mais de 2%. **DIAGNÓSTICO:** se dá através da detecção da carga viral no PCR-TR de pacientes com alta suspeição clínica. **TRATAMENTO:** baseado em medidas de suporte e de controle de infecção. Em casos graves, uso de medicamentos como hidroxicloroquina e azitromicina ou remdesevir podem ser promissores. Atentar-se para evitar uso de corticosteroides. Não há evidências suficientes para abster-se do uso de ibuprofeno e IECAs/BRAs.

Palavras-chave: Saúde coletiva, coronavírus, covid-19, pandemia, infecções respiratórias, revisão, atualização.

Introdução

Descobertos inicialmente em aves domésticas na década de 30, vários coronavírus causam doença respiratória, gastrointestinal, hepática e neurológica nos animais. Apenas sete coronavírus sabidamente causam doença nos humanos. Quatro destes coronavírus causam mais frequentemente os sintomas de resfriado comum (229E, OC43, NL63 e HUK1). Raramente, pode haver infecção grave do trato respiratório inferior, como pneumonia, principalmente nas crianças, nos idosos e nos pacientes imunocomprometidos ¹.

Os três coronavírus que causam infecção respiratória mais graves nos humanos, por vezes fatais, são considerados zoonoses e estão descritos a seguir:

- SARS-CoV-2 é o novo betacoronavírus identificado em 31/12/2019 como agente etiológico da doença pelo coronavírus 2019 (Covid-19) descrito em Wuhan, na China
- Mers-CoV foi identificado em 2012 como a causa da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS).
- SARS-CoV foi identificado em 2002 como a causa de um surto da síndrome respiratória aguda grave (SARS).

Acredita-se que o Covid-19 (SARS-CoV-2) tenha origem em mamíferos chiropteros (morcegos), tendo em vista que foram reportados a um comércio local de animais em Wuhan, bem como sua íntima semelhança genética com coronavírus infectantes deste gênero¹.

Epidemiologia e Fatores de Risco

Apenas após 71 dias da descoberta do covid-19 (e 59 dias do sequenciamento genético), em 11/03/2020 a Organização Mundial da Saúde decretou pandemia. 35 países já registraram casos de covid-19, somando pelo menos 950.000 casos e 47.000 mortes² até a data de redação deste artigo de atualização. Estima-se um grande impacto econômico global devido à saturação dos sistemas de saúde e ao estado de quarentena, com expectativa no trimestre mais afetado de recessão do PIB de até 30% nos EUA ¹⁸. Devido à extrema atualidade da infecção e à extensão ganha, suscita-se a redação desta revisão, de forma a nortear o conhecimento e a conduta dos médicos recém-formados e convocados para o combate à esta pandemia.

A idade média dos infectados varia entre 49 e 56 anos, sendo raro nos indivíduos inferiores a 20 anos (crianças em geral são assintomáticas)³. A gravidade acentua-se com a idade, sendo a idade média dos óbitos na Itália (segundo epicentro da pandemia) de 79,5 anos.

Dentre os fatores de risco conhecidos para apresentação grave sintomática, encontram-se comorbidades cardiovasculares (hipertensão) e pulmonares (tabagismo, asma) e idade avançada (superior a 60 anos)³.

Transmissibilidade

A transmissibilidade se dá principalmente por gotículas - contato interpessoal íntimo (inferior a 2m - 6 pés - por tempo prolongado) - e por fômites³. Estudos nos EUA com 445 contactantes de infectados estipulou taxa de contágio social de 0,45%. Transmissão oral-fecal é possível (devido presença de ECA2 no trato gastrointestinal e presença de PCR-TR positivo em amostra de fezes), contudo ainda não foi documentada^{4, 27}. Há relato de possível transmissão vertical intraútero no terceiro trimestre, com neonato assintomático apresentando elevação de citocinas e IgM positivo²³.

Uma quantificação muito importante da transmissibilidade viral é o número básico de reprodução, que geralmente é indicado por R_0 (pronuncia-se “R nada”). A definição epidemiológica de R_0 é o número médio de pessoas que pegam uma doença de uma pessoa contagiosa. Aplica-se especificamente a uma população de pessoas que anteriormente estavam livres de infecção e não foram vacinadas. Existem três possibilidades para a propagação potencial ou o declínio de uma doença, dependendo de sua R_0 valor:

1. Se R_0 é menor que 1, cada infecção existente gera menos de 1 nova infecção. Nesse caso, a doença diminuirá e eventualmente desaparecerá.
2. Se R_0 igual a 1, a doença permanecerá viva, mas não haverá epidemia.
3. Se R_0 for maior que 1, os casos poderão crescer exponencialmente e causar uma epidemia ou até uma pandemia.

Pelo que sabemos atualmente, o calculado R_0 valor para 2019-nCoV é significativamente maior que 1. A preliminar R_0 estimativa de 1,4-2,5 foi apresentado na declaração da OMS sobre o surto de 2019-nCoV, 23 de janeiro de 2020. Estudos estimaram a média R_0 para 2019-nCoV na fase inicial do surto variando de 3,3 a 5,5 (provável que seja inferior a 5 mas, acima de 3 com o aumento da taxa), que apareceu ligeiramente mais elevados do que aqueles de SARS-CoV (R_0 : 2-5), indicando que 72-75% das transmissões devem ser evitadas para interromper a tendência crescente. Em contraste, estudos anteriores sugeriram que o R_0 para MERS-CoV é menor que 1, o que significa que é improvável que cause uma pandemia. Eventos de super propagação foram implicados na transmissão de 2019-nCoV, como na SARS-CoV e MERS-CoV, mas sua

importância relativa ainda não está clara e é difícil rastrear os super-propagadores¹. Além disso, R_0 pode mudar sazonalmente de acordo com o clima ou reuniões anuais¹.

A transmissibilidade parece ser reduzida em climas quentes e úmidos⁵.

Tabela 1: comparação entre as principais doenças infectocontagiosas atuais e o covid-19 quanto à mortalidade e ao R_0 .

Vírus	Casos Fatais (%)	Transmissibilidade (R)
Covid-19	3	1,4 - 5,5
SARS-CoV	10	2 - 5
MERS-CoV	40	<1
H7N9 aviária (2013)	40	<1
H1N1 (2009)	0,03	1,2 - 1,6
H1N1 (1918)	3	1,4 - 3,8
Rinovírus	<0,01	6
Ebola	70	1,5 - 2,5
Variola	17	5 - 7
Sarampo	0,3	12 - 18
HIV	80	2 - 4

Fisiopatologia

Embora o reservatório de animais SARS-CoV-2 possa permanecer desconhecido por um longo tempo, o que aprendemos até agora é que a caracterização genômica da SARS-CoV-2 revelou uma distância filogenética significativa dos coronavírus previamente identificados que causavam doenças humanas, pois compartilhavam apenas 79 e 50% de identidade com SARS-CoV e MERS-CoV, respectivamente.

Apesar dessas diferenças, vários estudos relataram que o SARS-CoV-2 explora a mesma enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) como SARS-CoV para obter acesso às células alvo, embora tenha maior afinidade de ligação. Sabe-se que no epitélio pulmonar há dois tipos principais de ECA, sendo ECA classicamente relacionada à conversão de angiotensina I em angiotensina II, cujos efeitos são vasoconstrição e remodelamento cardíaco. ECA2, no entanto, é uma carboxipeptidase ligada à membrana que cliva um único resíduo da angiotensina I (Ang I), gerando

Ang 1-9 e um único resíduo da angiotensina II (Ang II) para gerar Ang 1-7, cujos efeitos funcionais vasodilatadores, antiproliferativos e antifibróticos se opõem aos da Ang II gerada pela enzima de conversão da angiotensina (ECA). Sabe-se que, ao inibir ECA (com antihipertensivos IECA e BRA), aumenta-se o número de ECA2 na membrana do epitélio renal e no coração, com potencial teórico de também aumentar em outros tecidos, aumentando infectividade e predispondo a uma doença mais grave (haja vista que a maioria dos pacientes graves por covid-19 possuía hipertensão, e a maior parte dos hipertensos é tratada com inibidor da enzima conversora de angiotensina - IECA ou bloqueadores do receptor de angiotensina - BRA). Foi demonstrado presença de cardiomiopatia por covid19, com uma taxa de prevalência de insuficiência cardíaca em pacientes graves superior a 40%³⁰.

Um estudo recente mostrou que o ECA2 é altamente expresso na boca e na língua, facilitando a entrada viral no hospedeiro. Nos pulmões humanos normais, a ECA2 é expressa nos pulmões inferiores nas células epiteliais alveolares do tipo I e II. Após a infecção, a entrada do SARS-CoV-2 começa com a ligação da glicoproteína de pico expressa no envelope viral para ECA2 na superfície alveolar. A ligação de SARSCoV-2 à ECA2 estimula a endocitose dependente de clatrina de todo o complexo SARS-CoV-2 e ECA2, induzindo fusão na membrana celular. A entrada de células endossômicas de SARS-CoV-2 é facilitada por catepsinas endossômicas proteases de cisteína endossômicas de baixo pH e pH¹⁶.

Uma vez dentro das células, o SARS-CoV-2 explora o mecanismo transcricional endógeno das células alveolares para se replicar e se espalhar por todo o pulmão. Dado o papel crítico do pH ácido endossômico da SARS-CoV-2 processamento e internalização, sugeriu-se que a droga antimalárica cloroquina poderia exercer um potente efeito antiviral em virtude de sua capacidade de aumentar o pH endossômico. Dentro das células, a cloroquina torna-se rapidamente protonada e concentra-se nos endossomos. A carga positiva da cloroquina aumenta o pH da organela com a revogação da fusão vírus-endossomo, por fim, inibindo a infecção. Além de cloroquina, a hidroxicloroquina foi considerada como um possível candidato para ensaios de tratamento a curto prazo¹¹. Além disso, a amiodarona também tem sido sugerida como possível inibidor do coronavírus da SARS que se espalha por sua capacidade de interferir com a via endocítica¹⁷.

Quando o SARS-CoV-2 infecta a maioria das células ciliadas em alvéolos, essas células param de realizar sua atividade normal, que consiste em limpar as vias aéreas, com um consequente acúmulo progressivo de detritos e fluidos em pulmões e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)¹⁵. Há a possibilidade de superinfecção bacteriana, haja vista a fisiopatologia supracitada e ao quadro clínico bifásico (evolução para SDRA após 5-8 dias de doença).

Como foi demonstrado que a afinidade de ligação à ECA2 é o principal determinante da infectividade por SARS-CoV-2, foram realizadas experiências no nível de resolução atômica da interação vírus-receptor para identificar o domínio preciso de ligação ao receptor (RBD) da glicoproteína de pico no envelope viral envolvido na interação SARS-CoV-2 com ECA2. Neste estudo, o autor encontrou que a sequência de SARS-CoV-2 RBD é semelhante à SARS-CoV, confirmando ainda mais a hipótese de que ACE2 é o receptor de entrada para SARS-CoV-2^{16,17}. Notavelmente, eles também descobriram que o SARS-CoV-2 RBD abriga uma mutação única que aumenta significativamente sua afinidade de ligação à ACE2, sugerindo que SARS-CoV-2 pode ter evoluído com uma maior capacidade de infectar e espalhar entre humanos.

Apesar do potencial dos inibidores da ECA supracitados potencializarem um quadro clínico grave, estudos *in vitro* sugerem que o aumento de ECA2 atenua a lesão pulmonar causada pela infecção por covid-19^{15,16}. Há duas teorias principais para este recente achado:

- Primeiro, a entrada de SARS-CoV-2 nas células alvo é um processo regulado de várias etapas, dos quais a ligação à ECA2 é apenas o primeiro. De fato, TMPRSS2 é uma serina protease essencial necessária para o pico da glicoproteína iniciada após a ligação à ECA2. A expressão aumentada de ECA2 pelos BRAs poderia induzir o seqüestro de SARS-CoV-2 na membrana celular que, no entanto, pode não ser paralelo a um aumento no TMPRSS2, limitando assim a infecção viral. Se for esse o caso, inibidor de TMPRSS2, mesilato de camostatato, que possui foi aprovado para algumas formas de câncer e hepatite, pode ser uma opção de tratamento valiosa para bloquear várias rotas de entrada de SARS-CoV-2. Além disso, a ECA2 ligado à membrana é processado pela metaloproteinase ADAM17, que cliva o ectodomínio ECA2 que pode ser liberado na forma solúvel. Mesmo que os BRAs possam aumentar a expressão da ECA2 nos pulmões, não sabemos se isso também resulta em uma taxa de derramamento aumentada de ECA2, que atuaria como um receptor de chamariz que amortece a circulação SARS-CoV-2 e limita a entrada viral nas células alvo¹⁵.
- Segundo, os BRAs permitem o aumento da disponibilidade de Ang II competindo com o mesmo AT1R. Os níveis aumentados de Ang II tornam-se substratos disponíveis para o ECA2. Engajamento do domínio catalítico da ECA2 por seus substratos pode induzir uma grande mudança conformacional na estrutura tridimensional deste receptor, tornando-a desfavorável à ligação ao SARS-CoV-2 e à internalização. Além disso, a geração de Ang 1-7 de Ang II por ECA2 pode criar um ambiente citoprotetor nos pulmões que pode contrabalançar os processos vasoconstrição e profibrótico, um mecanismo de proteção

importante durante a infecção por coronavírus, consistente com o papel protetor da ECA2 no pulmão agudo¹⁵.

O estudo acima citado e as teorias por ele implicadas dão alento e atenuam a preocupação das sociedades de cardiologia e de nefrologia quanto à necessidade de descontinuação da medicação anti-hipertensiva nos casos de infecção por covid-19 em hipertensos.

Estudos indicam que carga viral detectada em pacientes assintomáticos era semelhante à encontrada em pacientes sintomáticos; no entanto, as cargas virais de pacientes com doenças graves foram maiores do que as de pacientes com apresentações leves a moderadas. Além disso, foram detectadas cargas virais mais altas na mucosa nasal do que na orofaringe. Tal detecção sugere eficácia do *swab* superior na mucosa nasal, com menor risco ao profissional envolvido na coleta⁷.

O período de incubação varia de 2 a 14 dias (média de 5,2 dias). O tempo médio entre os primeiros sintomas e o desenvolvimento de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é de 8 dias⁶. Uma possível explicação para essa deterioração rápida e grave é a síndrome de liberação de citocinas (SRC), ou 'tempestade de citocinas', uma superprodução de células imunes e citocinas que leva à rápida falha do sistema de múltiplos órgãos e danos fatais aos tecidos dos pulmões, rins e coração.

A tendência atual de liberar indivíduos convalescentes de covid19 da quarentena suscita a hipótese de haver ou não reinfeção. Embora outros coronavírus possibilitem reinfeção e haja casos relatados no covid19 deste processo, não há elucidação até o momento se há esta possibilidade. Sabe-se que a infecção por coronavírus suscita resposta a curto e médio prazo que debelam novas reinfeções precoces em humanos. Uma pesquisa realizada em primatas não conseguiu demonstrar presença de reinfeção por covid-19³³. Dados prévios sugerem que IgG para coronavírus atinja pico em 4 meses e continue positivo por 3 anos, contudo não se sabe se esta imunidade conferida seja suficiente para proteção cruzada a mutações do covid19 ou a outros vírus respiratórios.

Manifestações Clínicas

Estima-se que a maioria dos indivíduos seja assintomática ou apenas apresente um quadro leve (85%), incluindo febre, fadiga, tosse, mialgia e escarro. Pode haver anosmia (sintoma inicial), ageusia (sintoma pré-hospitalização em 91% dos pacientes²⁶), náuseas, cefaleia, êmese, dor abdominal²⁷, diarreia, odinofagia e rinorreia. Casos graves (15%) podem apresentar dor torácica, cianose, dispnéia, taquipnéia, sinais de esforço respiratório, hipotensão, descompensação das doenças de base e linfopenia devem ser conduzidos em leito de internação hospitalar. FR >30 irpm,

SatO₂ <93%, PaO₂/FiO₂<300 foram fatores de mau prognóstico e evolução para ventilação mecânica (fatores de risco para ventilação mecânica: hipertensão, diabetes melito e idade superior a 65 anos). A taxa de mortalidade é cerca de 2,9% (IC 95% 1,4-4,3%), inferior à SRAS (10%)⁶. Nos pacientes que necessitam de acompanhamento intensivo, a mortalidade pode alcançar 26%³¹.

Em pacientes imunossuprimidos graves (transplantados), a manifestação inicial pode ser gastrointestinal (diarreia e febre), evoluindo para quadro respiratório em 48h⁸.

Um estudo com dermatologistas identificou manifestações cutâneas no curso da infecção por covid-19. As manifestações foram erupção cutânea eritematosa (14 de 88 pacientes), urticária generalizada (3 de 88 pacientes) e vesículas do tipo varicela (1 paciente). Tronco era a principal região envolvida. Prurido foi baixo ou ausente e geralmente lesões curadas em poucos dias. Aparentemente, não houve correlação com gravidade da doença²⁵.

Uma coorte com 99 pacientes em Wuhan identificou alteração em enzimas hepáticas e canaliculares (GGT, AST e bilirrubinas) em até 54% dos pacientes²⁷. Ainda não se sabe o real significado clínico deste achado. Sabe-se que outros coronavírus não possuem capacidade de provocar encefalite e recentemente um relato de caso identificou SARS-CoV-2 em LCR de paciente, contudo não há relato até o momento de casos de covid-19 neuroinvasiva e sintomática²⁸.

O achado mais comum em tomografias de tórax em pacientes foi a opacidade nodular em vidro fosco com envolvimento periférico e bilateral de lobos inferiores. Tais achados podem ocorrer mesmo em pacientes assintomáticos, mas são mais comuns em pacientes com pneumonia relacionada ao covid-19. A presença de fina camada fibrótica (opacidades reticulares finas) indica bom prognóstico da doença, com evolução em remissão⁶.

A convalescença apresenta duração de 1 a 3 semanas para casos leves e de 2 a 6 semanas para casos graves⁹.

Diagnóstico

A suspeita clínica se dá pela presença de febre nova e sintomas de trato respiratório (tosse, dispneia). Presença de epidemiologia compatível (contato com caso suspeito ou confirmado, viagem para local endêmico inferior a 14 dias) aumenta suspeição de covid-19 em detrimento de demais síndromes respiratórias e deve indicar teste PCR-TR⁶.

O diagnóstico é possível através de PCR-TR positivo ou presença de alta suspeição clínica (clínica compatível + epidemiologia favorável) associada à TC com padrão em vidro fosco periférico bilateral de lobos inferiores⁹.

Tratamento

O tratamento é de suporte (antitérmicos e hidratação).

Deve-se realizar medidas epidemiológicas de gestão de controle de infecções. Casos leves devem ser tratados ambulatorialmente, sendo necessário isolamento doméstico com orientação de contactantes quanto à higiene (paciente restrito ao quarto de porta fechada e bem ventilado, fômites devem ser higienizados com água e sabão ou álcool 70° pelo próprio infectado, agitação e manuseio mínimos de roupas, higiene frequente de mãos de contactantes e do paciente, quarentena dos contactantes domésticos por 15 dias)². Estes pacientes devem, idealmente, ser acompanhados pela equipe de Atenção Primária de 48/48h via telefone ou teleconsulta. É recomendado orientar retorno se piora clínica e ofertar afastamento laboral de contactantes domésticos por 14 dias.

Casos graves (SatO₂ <95%, taquipneia, taquicardia, descompensação de comorbidades) devem ser internados em isolamento, com 2 metros de distância de outros casos suspeitos e tomadas as precauções. Indica-se lavagem de mãos e uso correto de EPIs pelos profissionais da saúde (luvas, capotes descartáveis, máscara N95 caso adentrar em quarto ou procedimento invasivo, gorro e proteção facial), bem como fornecer máscaras aos pacientes sintomáticos respiratórios já na recepção hospitalar e fornecer sala de espera separada ^{2,7}.

Medidas gerais como suplementação de oxigênio se SatO₂ inferior a 94%, hidratação, sintomáticos e controle da comorbidade descompensada são recomendados. Ao prescrever alta médica, orientar paciente acerca de possível piora clínica após 5-8 dias do início dos sintomas ².

Caso haja PAS <90 mmHg, PAD <60 mmHg ou persistência de SatO₂<94% a despeito da suplementação com cateter nasal 5l/min, indica-se acompanhamento em leito de UTI e IOT precoce. VNI deve ser utilizada com cautela: embora seja eficaz na prevenção da intubação em pacientes com desconforto respiratório, pode gerar dispersão de gotículas no setor e está indicada por 30 minutos apenas se quarto privativo com pressão negativa. Assim, recomenda-se balanço hídrico negativo de 0,5-1L/dia em caso de SDRA, manutenção da PAM entre 65-70 mmHg (em casos de choque, provenha hidratação isotônica 30 ml/kg, procedendo posteriormente para drogas vasoativas se refratário), ventilação mecânica protetora (volume corrente 4-8 mL/kg, pressão platô <30 cmH₂O, PEEP seguindo tabela ARDSNET), sedação intermitente noturna para desmame precoce, prevenção de TVP/TEP (estimular deambulação, uso de meia compressiva/compressão pneumática intermitente, heparina de baixo peso molecular), correção dos distúrbios ácido-base e hidroeletrólíticos, prevenção de infecção nosocomial (pneumonia relacionada à ventilação mecânica, infecções devido a cateteres), prevenção de úlcera de decúbito (alteração de decúbito de 2/2h) são essenciais e devem ser implementadas nos casos de Covid-19 ^{2,22}.

Ensaio clínico inicial aberto e não aleatorizado com pequenas amostras foram promissores para uso de hidroxiquina + azitromicina^{10,11} e remdesivir (antiviral desenvolvido contra Ebola). Resultados prévios de novos estudos randomizados com amostras maiores, contudo, não conseguiram replicar esta eficácia^{34,35}.

Hidroxiquina (HQ) e cloroquina (CQ) são imunomoduladores implicados na inibição da ativação lisossômica de células dendríticas apresentadoras de antígenos e supressão da ligação de receptores TLR, atenuando secreção IL-1, IFN-1 e TNF. Esta primeira ação diminuiria a secreção excessiva de citocinas, retardando a superativação imune desencadeada pela doença. Além deste papel na modulação imune, HCQ e CQ inibem a ligação ao receptor e a fusão da membrana, duas etapas principais que são necessárias para a entrada de células pelos coronavírus: interferindo na glicosilação da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) (o receptor celular da SARS-CoV) e bloqueando a fusão do vírus com a célula hospedeira. Ademais, elevam significativamente o pH endossomal, interrompendo ação das proteases e ativação do endossoma para endocitose do vírus. Recomenda-se uma dose de carga de 400 mg duas vezes ao dia de sulfato de hidroxiquina administrada por via oral, seguida de uma dose de manutenção de 200 mg administrada duas vezes ao dia por 4 dias. Respostas gastrointestinais, como vômitos e diarreia, são os efeitos adversos mais comuns desses dois medicamentos. Pacientes com exposição à CQ superior a 5 anos sofrem efeitos colaterais graves, como retinopatia, defeitos circulares (maculopatia do olho de boi) e cardiomiopatia. Não há contraindicação de HQ na gravidez^{10,11}.

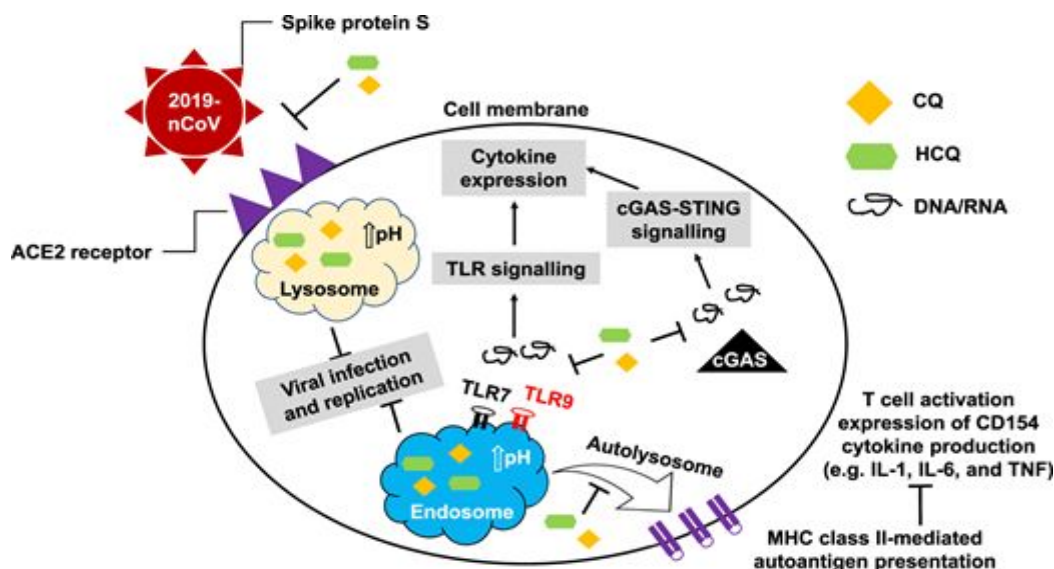


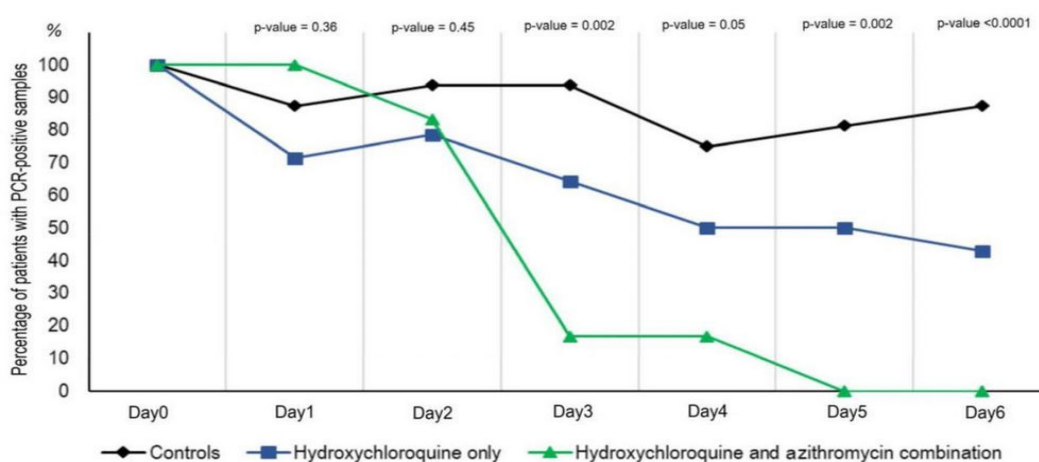
Figura 1: mecanismos antivirais de CQ e HCQ. Ambos os produtos químicos podem interferir na glicosilação da ECA2 e reduzir a eficiência de ligação entre a ECA2 nas células hospedeiras e a proteína spike (S) na superfície do coronavírus. Eles também podem aumentar o pH dos endossomos e lisossomos, através dos quais o processo de fusão do vírus com as células hospedeiras e a subsequente replicação são impedidos. Quando o HCQ entra nas APCs, impede o processamento de antígenos e a apresentação de auto-antígeno mediada por MHC classe II nas células T. A ativação subsequente das células T e a expressão de CD154 e outras citocinas são reprimidas. Além disso, o HCQ interrompe a interação do DNA / RNA com TLRs e o sensor de ácido nucleico cGAS e,

portanto, a transcrição de genes pró-inflamatórios não pode ser estimulada. Como um resultado, a administração de CQ ou HCQ não apenas bloqueia a invasão e replicação do coronavírus, mas também atenua o risco de tempestade de citocinas¹⁰.

Azitromicina, antimicrobiano derivado da classe dos macrolídeos, possui eficácia comprovada *in vitro* contra vírus Ebola e Zika^{19,20}. Seu mecanismo de ação contra esses vírus ainda não é totalmente compreendido, atuando sobretudo na inibição da replicação. Além disso, acredita-se que possa abreviar a infecção viral respiratória ao impedir superinfecções bacterianas.

A associação de hidroxicloroquina 200 mg 8/8h e azitromicina 500 mg em dose única diária em um estudo francês de pequena amostra trouxe resultados encorajadores (70% de depuração da carga viral ao D6 de hidroxicloroquina *versus* 12,5% com placebo)²², conforme figura abaixo.

Gráfico 1: Comparação da depuração viral com placebo, hidroxicloroquina e azitromicina²².



Remdesevir é um medicamento promissor ao lado de HQ^{6, 36}. Embora este antiviral tenha sido testado em estudo sem grupo controle e com pequena amostra, esteve relacionado à redução da carga viral *in vitro* e diminuição da gravidade do quadro. Recomenda-se dose de 200 mg em D1, seguido de 100 mg/dia por 9 dias em doses únicas diárias⁶.

Uso de corticosteroides esteve relacionado a um pior desfecho clínico e não é recomendado de rotina para a prática. Uso nas apresentações iniciais esteve relacionado a uma maior carga viral e seu uso no período de pneumonia grave esteve relacionado ao retardamento da depuração da carga viral, bem como a descompensação do diabetes melito e presença de psicose^{6,8}. Contudo, deve ser considerado na presença de choque séptico refratário a vasopressores e com suspeita de insuficiência adrenal.

Uma revisão recente que incluiu 11.321 pessoas de 14 países demonstrou que a suplementação com vitamina D diminuiu o risco de infecções respiratórias agudas (IRA) tanto

naqueles com deficiência de vitamina D quanto naqueles com níveis adequados. Estudos específicos para SARS-CoV-2 estão em andamento ²⁹.

Medidas como auto-quarentena ou controle de temperatura nas fronteiras não devem ser muito eficazes, já que metade das infecções é assintomática e 44% dos pacientes ao exame são afebris. Hoje existe consenso em propor o fechamento de escolas, restringir a reunião social (incluindo o fechamento de locais de trabalho), limitar os movimentos populacionais e introduzir os chamados cordões sanitários (quarentenas na escala de cidades ou regiões). Esta instituição de intervenções incluindo *cordões sanitários*, restrição de tráfego, distanciamento social, quarentena centralizada, e a pesquisa universal de sintomas associou-se temporalmente à redução do número efetivo de reprodução de SARS-CoV-2 (transmissão secundária) e ao número de casos confirmados por dia em faixas etárias, sexo e regiões geográficas ³². Há menos consenso sobre qual medida deve começar primeiro, em que combinação e quando. Atualmente, a Organização Mundial da Saúde recomenda a testagem universal, com posterior isolamento dos assintomáticos positivos (medida de eficácia para controle de propagação do vírus).

Cabe salientar que descontinuar antihipertensivos IECA/BRA não é recomendado devido ao potencial de descompensação cardíaca, bem como não uso de ibuprofeno - onde não haja outra alternativa a este AINE - é desaconselhado ^{6,8,15}. Imunoprofilaxia passiva com soro convalescente em camundongos mostrou redução significativa da viremia, contudo não alterou significativamente a evolução para doença pulmonar ²⁴.

Diagnósticos diferenciais na Pediatria

Dados atuais indicam que casos sintomáticos pediátricos são raros, bem como casos graves em indivíduos sem comorbidades inferiores a 20 anos. Deste modo, frente a um caso de síndrome respiratória pediátrica, deve suscitar um dos diagnósticos diferenciais abaixo:

→ Rinofaringite viral aguda:

É a doença infecciosa mais comum da infância (crianças inferiores a 5 anos de idade costumam apresentar de 5 a 8 episódios por ano)^{12, 13}.

Os agentes etiológicos mais comuns são: rinovírus, coronavírus, vírus sincicial respiratório (VSR), influenza, parainfluenza, coxsackie e adenovírus. A transmissão se dá por gotículas e por contato direto com mucosas e o período de incubação é de 2-5 dias. O indivíduo afetado possui risco de contágio no período de um dia antes dos sintomas a dois dias após o início dos sintomas.

O quadro clínico dura de 5 a 7 dias e abrange coriza, obstrução nasal, tosse seca, espirros, faringite e febre de intensidade variável. Pode haver hiperemia de membrana timpânica, alteração do sono e irritabilidade em lactentes. Os adenovírus e o VSR podem gerar infecção de vias inferiores (levando a taquipneia, retrações e gemência). Vírus influenza está implicado em quadro clínico florido, com diarreia, dor abdominal, prostração, febre alta, e mialgia, deixando a clínica de resfriado comum (coriza, obstrução nasal, tosse e faringite) em segundo plano. VSR e os rinovírus podem desencadear episódios de asma^{13,14}. Pode haver complicação com otite média aguda e sinusite, devido à obstrução dos óstios dos seios paranasais e da tuba de Eustáquio secundárias ao quadro inflamatório ou ao uso indiscriminado de descongestionantes.

O diagnóstico é clínico e deve ser diferenciado de hepatite A (surgimento de icterícia, elevação de bilirrubina direta e transaminases), sarampo (tosse intensa, conjuntivite com fotofobia, exantema e enantema de Koplik), coqueluche (tosse severa, podendo gerar êmese e dispneia, duração de 6 a 10 semanas, ausência de vacinação), rinite alérgica (IVAS recorrentes no inverno, história familiar positiva e história pessoal de atopia, remissão após uso de corticoide nasal), faringite estreptocócica e mononucleose (ambas com intensa hiperemia de orofaringe, petéquias no palato, hipertrofia de tonsilas e placas purulentas). A detecção do vírus é desnecessária.

O tratamento consiste em repouso no período febril, instilação nasal de solução salina isotônica (3-5 mL em cada narina de 2/2 horas) e antitérmicos. Em adultos com influenza A, pode-se lançar mão de amantadina 200 mg 24/24h (profilaxia pré-contato com 70-80% de eficácia, tratamento igualmente eficaz com redução do período sintomático)¹³. Em crianças superiores a 12 anos ou 40 kg e adultos com suspeita de influenza tipos A ou B, pode-se utilizar oseltamivir 75 mg 12/12h por 5 dias (profilaxia pré-contato com 92% de eficácia, reduz gravidade e duração dos sintomas, pode ser usado em crianças superiores a um ano)¹³. Uso de probióticos e de vitamina C em altas doses (>1g/dia) se mostrou eficaz na prevenção de rinofaringites em atletas, bem como na redução de 20% da duração do quadro em crianças. Orientar acompanhantes acerca da necessidade de higiene das mãos em casa e de retorno se piora clínica.

→ Sinusite aguda

Definida como infecção bacteriana dos seios paranasais, com duração inferior a 30 dias. As sinusites agudas são raras em crianças pequenas, visto que os seios maxilares e etmoidais são de tamanhos reduzidos antes dos dois anos de idade e os seios frontal e etmoidal desenvolvem-se a partir dos 4 anos de idade^{13,14}.

Os agentes etiológicos mais frequentes são *Moraxella catarrhalis*, *Hamophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*¹⁴.

A sinusite aguda é suspeitada quando há persistência da IVAS superior a 10 dias de duração ou recorrência após início da melhora clínica. As manifestações abrangem obstrução nasal, rinorreia purulenta, halitose, tosse com piora à noite, febre e cefaleia frontal tipo peso (pode apresentar-se como dor nos dentes). Podem haver osteomielite, celulite periorbitária (sinal de etmoidite), meningite, trombose de seio cavernoso e abscesso cerebral.

O diagnóstico é clínico e a radiografia de seios da face é geralmente desnecessária. Deve-se diferenciar de adenoidite (roncos noturnos, epistaxe, otite média aguda) e corpo estranho nasal (obstrução e rinorreia assimétrica, história de inserção de corpo estranho). Pode ser necessária a avaliação especializada se sinusite com duração superior a 90 dias ou sinusites recorrentes. Pode ser necessário Tomografia de crânio em casos refratários ou com suspeita de complicações¹³.

O tratamento consiste em repouso, antitérmicos, instilação nasal de solução salina isotônica de 2/2h, corticoide tópico ou sistêmico (se história de asma) e antimicrobianos. A primeira escolha é amoxicilina clavulanato 875+125 mg 12/12h por 7 dias (ou 10 dias se fatores de resistência)¹³. Demais opções são cefuroxima, claritromicina ou azitromicina. Na ausência de resposta em 48h, considerar dobrar a dose ou alterar a medicação. Orientar evitar descongestionantes e mergulhos durante período de IVAS, evitar tabagismo (ativo e passivo) e tratamento correto da rinite alérgica.

Crianças com rinite alérgica podem apresentar sinusites crônicas ou de repetição¹⁴.

→ Faringoamigdalite Estreptocócica (FAE)

FAE é uma infecção aguda de orofaringe por *Streptococcus pyogenes* (beta-hemolítico do grupo A). Transmitida via gotículas ou contato direto com doentes, apresenta incubação de dois a cinco dias e representa 15% da demanda de IVAS^{13,14}.

A clínica mais comum constitui-se por febre alta, odinofagia de início súbito, hiperemia faríngea, hipertrofia de tonsilas e exsudato amigdaliano, associada ou não a prostração, adenopatia cervical, êmese e dor abdominal. Pode complicar com abscesso de linfonodo cervical, otite média aguda, glomerulonefrite pós-estreptocócica, artrite reacional, febre reumática e sepse¹⁴.

O diagnóstico é clínico, podendo-se lançar mão do teste rápido. Deve-se diferenciar de escarlatina (língua em morango, exantema com sinais de Pastia - incremento de exantema em flexuras, e Filatov - palidez perioral), faringites virais (coriza, ausência de hipertrofia e exsudato tonsiliano), difteria (diarreia predominante, placas branco-acinzentadas em orofaringe, podendo

invadir úvula) e mononucleose infecciosa (adenopatia generalizada, exantema após introdução de antimicrobianos)¹⁴.

O tratamento se baseia em repouso, instilação de solução salina morna na orofaringe, antitérmicos e antimicrobianos (escolha recai para penicilina G benzatina 600 mil ou 1,2 milhão UI IM dose única, para <27 kg e >27 kg, respectivamente)¹³. O tratamento é menos doloroso se utilizada solução aquecida para diluição. Em caso de alergia a penicilina, a escolha recai para eritromicina estolato 40 mg/kg/dia em 2-3 tomadas. Orientar retorno se disfagia e voz abafada/anasalada (abscesso amigdaliano), dispneia, exantema ou piora clínica. Orientar abstenção de creche/atividades escolares e laborais por 48h após início do tratamento¹⁴.

→ Crupe viral

Trata-se de laringite subglótica, infecção viral com grau variável de congestão e obstrução da via aérea. Causada frequentemente por VSR e parainfluenza I e II, apresenta história natural de obstrução parcial de via aérea por 2-3 dias, com remissão do quadro após 5 dias¹⁴.

As manifestações clínicas incluem pródromos (coriza, tosse seca, obstrução nasal e febre) e laringite franca (tosse rouca, disfonia/afonia e estridor respiratório). Pode haver sinais de insuficiência respiratória (batimento de asa, tiragem subcostal, taquipneia, cianose/palidez) e evoluir para obstrução da via aérea e morte.

O diagnóstico é clínico e pode ser auxiliado pela radiografia (estreitamento laríngeo com sinal da ponta de lápis). Deve ser diferenciado de corpo estranho (início súbito de obstrução de via aérea, com cianose e tosse), malformação congênita da via aérea (laringites de repetição), laringite espasmódica (ausência de pródromos, início no período noturno, regressão espontânea, antecedente pessoal de DRGE e melhora com umidificação) e laringoedema alérgico (história de exposição a alérgeno ou medicamento, presença de angioedema e demais estigmas de anafilaxia)¹³.

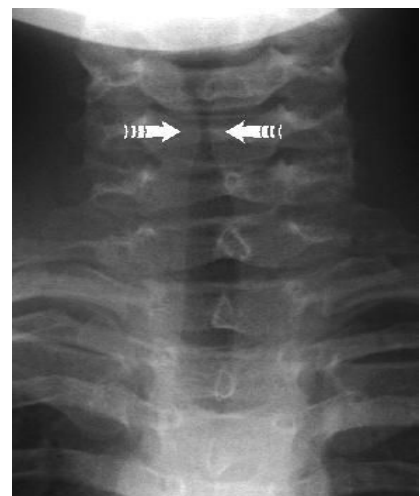


Figura 2: Radiografias cervicais sugestivas de crupe viral. Imagem de *John McBride, MD*.

O tratamento se baseia em umidificação do ambiente e hidratação, além dos sintomáticos. Nos casos graves (estridor progressivo ou em repouso, sinais de insuficiência respiratória, toxemia), realizar corticoide inalatório e considerar IOT¹⁴.

Referências

1. Chen J. Pathogenicity and transmissibility of 2019-nCoV - A quick overview and comparison with other emerging viruses. *Microbes and Infection* Volume 22, Issue 2, March 2020, Pages 69-71. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.01.004>.
2. Ministério da Saúde. Protocolo de Manejo Clínico para o Novo Coronavírus (2019-nCoV). *Ministério da Saúde*. Brasília – DF 2020.
3. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 new coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. Published online February 7, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1585
4. Tang A, Tong ZD, Wang HL, et al. Detection of new coronavirus by RT-PCR in stool samples from an asymptomatic child, China. *Emerg Infect Dis* 2020; 26.
5. Wang J, Tang K, Feng K, Lv W. High temperature and high humidity reduce the transmission of COVID-19 (9 March 2020). Available in SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3551767> ou <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3551767>
6. Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY, Ko WC, Hsueh PR. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease and pneumonia due to coronavirus 2 of severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2): fatos e mitos. *J Microbiol Immunol Infect* . 2020 4 de março. (20) 30040-2. PMID: 32173241
7. World Health Organization. Prevention and control of infection during health care when new coronavirus (nCoV) infection is suspected. January 25, 2020. [https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected-20200125](https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected-20200125).
8. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and results of critical patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China. *Lancet Respir Med*. 2020. S2213-2600 (20) 30079-5
9. Burke RM, Midgley CM, Dratch A, et al. Active monitoring of people exposed to confirmed COVID-19 patients - United States, January-February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 245.
10. Yao X, Ye F, Zhang, M. In vitro antiviral activity and projection of an optimized hydroxychloroquine dosage project for the treatment of coronavirus 2 of severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 March 9. PMID: 32150618
11. Dan Z, Sheng-Ming D, Qiang T. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine on preventing infection and progression. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. March 20, 2020. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa114>.
12. GOLDMAN L; AUSIELLO D. Cecil Medicina Interna. 24. ed. *SaundersElsevier*, 2012.
13. Pitrez Paulo MC, Pitrez José LB. Infecções agudas das vias aéreas superiores: diagnóstico e tratamento ambulatorial. *J. Pediatr. (Rio J.)* [Internet]. 2003 June [cited 2020 Mar 24]; 79(Suppl 1): S77-S86. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572003000700009&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572003000700009>.
14. NELSON. Tratado de Pediatria - Richard E. Behrman, Hal B. Jenson, Robert Kliegman. 19ª Edição. *Elsevier*. 2013.
15. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade. *Nephron*. 2020 Mar 23:1-9. doi: 10.1159/000507305. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 32203970.
16. Ye M, Wysocki J, William J, Soler MJ, Cokic I, Battle D. Glomerular localization and expression of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Nov;17(11):3067-75.
17. Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DS, Yuen KY. Coronaviruses - drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov*. 2016; 15(5):327-47.
18. The New York Times. *Morgan Stanley to Buy E-Trade, Linking Wall Street and Main Street*. Access in 24/03/2020.

19. Retallack H, Lullo ED, Arias C, Knopp KA, Laurie MT, Sandoval-Espinosa C, et al. Zika virus cell tropism in the developing human brain and inhibition by azithromycin
Proc Natl Acad Sci USA , 113 (50) (13 de dezembro de 2016) , pp. 14408 - 14413 Epub 2016 29 de nov de 2016.
20. Madrid, RG Panchal, TK Warren, AC Shurtleff, AN Endsley, CE Green, A Kolokoltsov, *et al.* Evaluation of Ebola Virus Inhibitors for Drug Repurposing *ACS Infect Dis*, 1 (7) (2015 Jul 10), pp. 317-326, 10.1021/acsinfecdis.5b00030 Epub 2015 May 11.
21. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, *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*. Available online 20 March 2020, 105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
22. Matthay, M. A., Aldrich, J. M., & Gotts, J. E. (2020). Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*. doi:10.1016/s2213-2600(20)30127-2
23. Dong L, Tian J, He S, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA*. Published online March 26, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4621
24. Chan JF, Zhang AJ, Yuan S, et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility [published online ahead of print, 2020 Mar 26]. *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa325. doi:10.1093/cid/ciaa325
25. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective [published online ahead of print, 2020 Mar 26]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;10.1111/jdv.16387. doi:10.1111/jdv.16387
26. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, et al. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study [published online ahead of print, 2020 Mar 26]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa330. doi:10.1093/cid/ciaa330
27. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the Digestive System [published online ahead of print, 2020 Mar 25]. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;10.1111/jgh.15047. doi:10.1111/jgh.15047
28. Sun T, Guan J. Novel coronavirus and central nervous system [published online ahead of print, 2020 Mar 26]. *Eur J Neurol*. 2020;10.1111/ene.14227. doi:10.1111/ene.14227
29. Martineau Adrian R, Jolliffe David A, Hooper Richard L, Greenberg Lauren, Aloia John F, Bergman Peter et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data *BMJ* 2017; 356 :i6583
30. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020 Mar 30. Available in <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsr2005760>.
31. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A e outros. Características basais e resultados de 1591 pacientes infectados com SARS-CoV-2 admitidos em UTIs da região da Lombardia, Itália. *JAMA*. Publicado online em 06 de abril de 2020. doi: 10.1001 / jama.2020.5394
32. Pan A, Liu L, Wang C, et al. Associação de intervenções de saúde pública com a epidemiologia do surto de COVID-19 em Wuhan, China. *JAMA*. Publicado online em 10 de abril de 2020. doi: 10.1001 / jama.2020.6130
33. Bao L, Deng W, Gao H, et al. Não foi possível a reinfecção nos macacos rhesus infectados com SARS-CoV-2. *bioRxiv* . Pré-impressão publicada em 14 de março de 2020. doi: 10.1101 / 2020.03.13.990226
34. Multicenter Collaboration Group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for Chloroquine in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhao*. 2020;43(0):E019.PubMedGoogle Scholar
35. Gao J , Tian Z , Yang X . Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72-73. doi:10.5582/bst.2020.01047PubMedGoogle ScholarCrossref
36. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, *et al.* Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020; 10 April. doi: 10.1056/NEJMoa2007016