

Situação: O preprint não foi submetido para publicação

HISTÓRIA NATURAL DA COVID-19 E SUAS RELAÇÕES TERAPÊUTICAS

Abel Silva de Meneses

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.733>

Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores concordam que caso o manuscrito venha a ser aceito e postado no servidor SciELO Preprints, a retirada do mesmo se dará mediante retratação.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.

Submetido em (AAAA-MM-DD): 2020-06-07

Postado em (AAAA-MM-DD): 2021-05-24

HISTÓRIA NATURAL DA COVID-19 E SUAS RELAÇÕES TERAPÊUTICAS

COVID-19 NATURAL HISTORY AND ITS THERAPEUTIC RELATIONSHIPS

COVID-19 HISTORIA NATURAL Y SUS RELACIONES TERAPÉUTICAS

   Abel Silva de Meneses¹

RESUMO

Objetivos: Analisar a produção científica sobre COVID-19 e propor modelo esquemático sobre história natural da COVID-19, segundo suas relações terapêuticas. **Métodos:** Metassíntese à luz do pensamento sobre história natural da doença, contemplando 40 produtos de pesquisa selecionados segundo a Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - PRISMA, mediante estratégia de busca circunscrita à base de dados PubMed®, operacionalizada em junho de 2020. **Resultados:** O estudo demonstrou que um dos primeiros desafios enfrentados nesta pandemia é entender a história natural da COVID-19 para orientar a implementação de atividades terapêuticas eficientes. Embora o fornecimento de testes de diagnóstico específicos sejam fundamentais para diagnóstico da COVID-19, a falta deles não seria uma barreira se o conhecimento sobre história natural da doença não estivesse incompleto, pois, a história natural da doença é sabidamente o parâmetro de evidência soberano no diagnóstico clínico e na implementação de um protocolo de tratamento eficiente. **Conclusões:** Uma compreensão diferenciada sobre a apresentação da história natural da COVID-19 pode ajudar a determinar o momento apropriado de iniciar as intervenções terapêuticas pertinentes a cada uma das três fases de evolução da COVID-19.

Descritores: História Natural das Doenças; Pandemias; Coronaviridae.

ABSTRACT

Objectives: Analyze the scientific production on COVID-19 and propose a schematic model on the natural history of COVID-19, according to its therapeutic relationships. **Methods:** Metasynthesis in the light of thinking about the natural history of the disease, comprising 40 research products selected according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - PRISMA, through a search strategy limited to the PubMed® database, operationalized in June 2020. **Results:** The study demonstrated that one of the first challenges faced in this pandemic is to understand the natural history of COVID-19 to guide the implementation of efficient therapeutic activities. Although the provision of specific diagnostic tests is essential for the diagnosis of COVID-19, the lack of them would not be a barrier if the knowledge about the natural history of the disease was not incomplete, since the natural history of the disease is known to be the sovereign evidence parameter in clinical diagnosis and in the implementation of an efficient treatment protocol. **Conclusions:** A differentiated understanding of the presentation of the natural history of COVID-19 can help to determine the appropriate time to initiate therapeutic interventions relevant to each of the three phases of evolution of COVID-19.

Descriptors: Natural History of Diseases; Pandemics; Coronaviridae.

RESUMEN

Objetivos: Analice la producción científica en COVID-19 y proponga un modelo esquemático sobre la historia natural de COVID-19, de acuerdo con sus relaciones terapéuticas. **Métodos:** Metasíntesis a la luz de pensar en la historia natural de la enfermedad, que comprende 40 productos de investigación seleccionados de acuerdo con los Artículos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis - PRISMA, a través de una estrategia de búsqueda limitada a la base de datos PubMed®, operativa en junio de 2020. **Resultados:** El estudio demostró que uno de los primeros desafíos que enfrenta esta pandemia es comprender la historia natural de COVID-19 para guiar la implementación de actividades terapéuticas eficientes. Aunque la provisión de pruebas de diagnóstico específicas es esencial para el diagnóstico de COVID-19, la falta de ellas no sería una barrera si el conocimiento sobre la historia natural de la enfermedad no fuera incompleto, ya que se sabe que la historia natural de la enfermedad es el parámetro de evidencia soberana en diagnóstico clínico y en la implementación de un protocolo de tratamiento eficiente. **Conclusiones:** Una comprensión diferenciada de la presentación de la historia natural de COVID-19 puede ayudar a determinar el momento apropiado para iniciar intervenciones terapéuticas relevantes para cada una de las tres fases de evolución de COVID-19.

Descritores: Historia Natural de las Enfermedades; Pandemias; Coronaviridae.

Como citar este artigo:

Meneses AS. História Natural da COVID-19 e suas Relações Terapêuticas. SciELO Preprints, 2020. DOI: .

¹ Doutorando do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde. Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), Escola Paulista de Enfermagem (EPE); Gerente Técnico Regional de Saúde no Centro de Estudos e Pesquisas Dr. João Amorim (CEJAM). São Paulo (SP), Brasil. e-mail: enfermeiro.meneses@gmail.com

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 o surgimento de um novo Coronavírus, denominado pelo *International Committee on Taxonomy of Viruses* de *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2), agente etiológico da *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19), causou grave epidemia na província de Hubei - Wuhan (China), passando a ser objeto de noticiários no mundo inteiro⁽¹⁾.

Em menos de três meses a COVID-19 tornou-se pandêmica, causando mortes, crise econômica e colapso em sistemas de saúde pelo mundo. Em 26 de fevereiro de 2020, o Brasil confirmou o primeiro caso na capital paulista, epicentro de transmissão da doença, declarada transmissão comunitária em 20 de março⁽²⁾.

A magnitude das projeções disponíveis⁽³⁾ deflagrou decisões políticas sobre as relações sociais (*lockdown*) e movimentos de ampliação de leitos hospitalares destinados aos casos graves da COVID-19, cuja mortalidade é particularmente alta entre pacientes com condições coexistentes, incluindo hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares, e entre aqueles que chegam a ser submetidos à ventilação mecânica invasiva⁽⁴⁾.

Certamente são necessárias opções de tratamento seguras e eficazes para reduzir a carga da COVID-19, entretanto, ainda há muito a investigar e os estudos existentes resultam de desenhos metodológicos que dividem opiniões entre especialistas em saúde⁽⁵⁾.

Considerando que os produtos de pesquisa existentes sobre a COVID-19 estão comunicados em fontes de evidência difusas e sua história natural parece ainda não totalmente elucidada, aventou-se a oportunidade de 'analisar a produção científica sobre COVID-19 e propor modelo esquemático sobre história natural da COVID-19, segundo suas relações terapêuticas'.

O estudo parte da hipótese de que a eficiência das intervenções em saúde depende do conhecimento sobre o comportamento da doença (história natural).

MÉTODO

Metassíntese à luz do pensamento sobre história natural da doença⁽⁶⁾, com estratégia de busca circunscrita à base de dados *Medical Publications - PubMed*[®], operacionalizada em junho de 2020, empregando o conjunto de termos e operadores booleanos ((Natural History of Diseases) AND ((covid-19) OR (SARS-Cov-2) OR (coronavirus))).

Os produtos de pesquisa foram processados segundo a *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)⁽⁷⁾ - Figura 1.

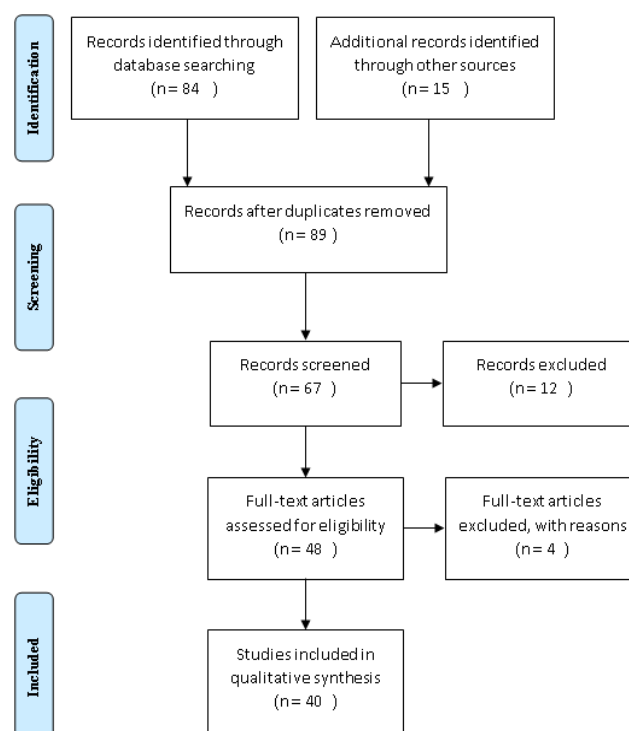
Os critérios de inclusão consistiram em artigos de pesquisa tendo por objeto o comportamento epidemiológico da COVID-19 comunicados no primeiro semestre de 2020, em texto completo e disponível online, nos idiomas inglês, português ou espanhol, delineados por estudos observacionais e revisões sistemáticas.

Por sua vez foram excluídos os produtos de pesquisa repetidos, envolvendo animais, dentre outros que não contemplaram o objeto deste estudo.

De posse dos produtos de pesquisa publicamente disponíveis sobre a pandemia em andamento, identificou-se datas conhecidas sobre eventos de casos e outros intervalos de tempo que governam a interpretação da dinâmica epidemiológica da infecção por SARS-CoV-2 e sua evolução patológica para COVID-19, procedeu-se a elaboração de modelo de representação esquemática sobre a história natural da COVID-19.

Por não se tratar de comunicação científica envolvendo seres humanos, dispensou-se submissão em Comitê de Ética em Pesquisa.

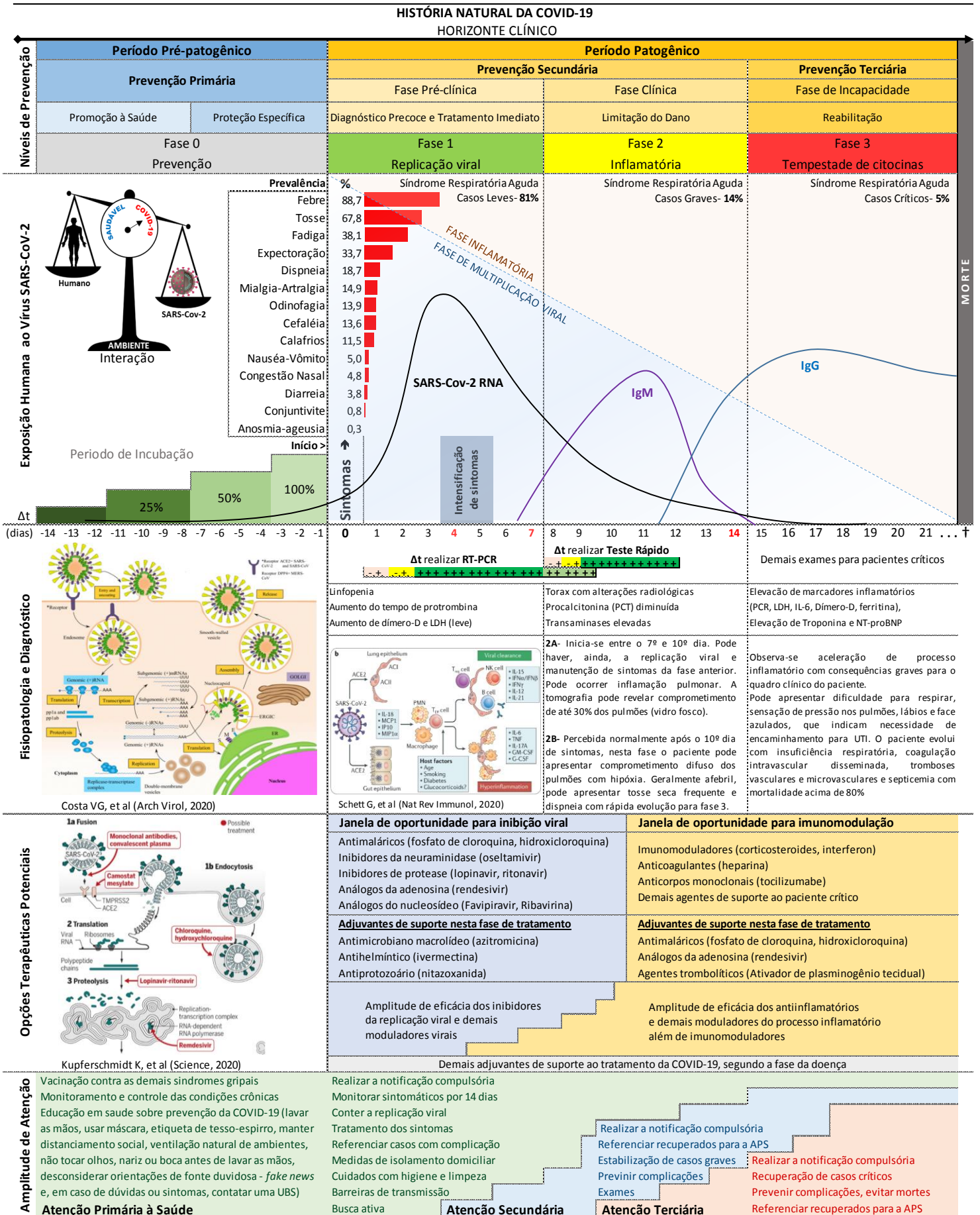
Figura 1 - Diagrama de seleção dos artigos, segundo *Check List Preferred Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*, 2020.



RESULTADOS

Ainda levará algum tempo até que se consiga maior repertório científico capaz de elucidar todas as características do comportamento da COVID-19 no ser humano, entretanto, a representação esquemática sobre história natural da COVID-19 da Figura 2 é uma das iniciativas para esta empreitada.

Figura 2 - História Natural da COVID-19 e suas Relações Terapêuticas, 2020⁽⁸⁻⁴⁸⁾.



DISCUSSÃO

SARS-CoV-2 é da família *Coronaviridae* com RNA de fita positiva e aparência de coroa ao microscópio eletrônico⁽¹⁷⁾. A transmissão ocorre por meio de gotículas respiratórias (partículas > 5-10 µm de diâmetro) geralmente resultantes da tosse e espirros. A transmissão por aerossol também é possível em caso de exposição prolongada a concentrações elevadas de aerossol em espaços fechados, ou ainda por meio de superfícies contaminadas⁽¹⁸⁾.

Evolução Clínica

O período de incubação é definido como o tempo entre a infecção e o início da doença. O conhecimento do período de incubação de uma doença infecciosa transmitida diretamente é fundamental para determinar o tempo necessário para monitorar e restringir o movimento de indivíduos saudáveis (quarentena). Também ajuda a entender a transmissibilidade relativa do SARS-CoV-2, podendo ainda ser parâmetro para estimar a magnitude da transmissão^(8,19).

O período médio estimado de incubação de aproximadamente 5 dias, podendo ser de até 14 dias. Já o tempo entre o início da doença e a morte variou de 15 a 20 dias. Tal estimativa pode ser empírica em razão do número acumulado de mortes estar relacionado a poucos casos confirmados, tendendo a resultar em uma subestimação da letalidade da doença, especialmente durante o atual estágio de propagação da epidemia^(4,8,9,15,19,24).

A apresentação clínica pode variar de doença leve a moderada, grave e crítica^(9,24).

Os quadros leves representam aproximadamente 81% e incluem “síndrome gripal” sem necessidade de oxigenioterapia ou internamento hospitalar. Apresentam elevada carga viral em amostras do trato respiratório superior logo no início dos sintomas, sugerindo potencial para alto risco de transmissibilidade.

Os quadros graves da doença são em torno de 14% e incluem os pacientes com pneumonia e hipoxemia com necessitam hospitalização. A forma grave apresenta 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.

Já os quadros críticos da doença são em torno de 5% evoluem rapidamente para falência respiratória (necessidade de ventilação mecânica), choque séptico e disfunção múltipla de órgãos. Apresenta-se com

elevada e persistente eliminação viral em amostras dos tratos respiratórios superior e inferior, combinado com disseminação sistêmica do vírus, o que aponta para a capacidade do vírus se evadir da resposta imune do hospedeiro.

Diagnóstico

Por se tratar de uma pandemia em situação de transmissão comunitária, o diagnóstico é clínico, já que a probabilidade de ser outra doença é pequena e o processo de trabalho em saúde está inclinado para percepção da COVID-19. Entretanto, outras modalidades de percepção da COVID-19 podem ser avaliadas com efeito de apoio ao diagnóstico^(4,6,8,11,13,18,20,24).

Alterações laboratoriais

A linfopenia está presente em 83,2% dos pacientes, trombocitopenia em 36,2% e leucopenia em 33,7%. Níveis elevados de proteína C reativa foram vistos em muitos pacientes, embora a elevação de transaminases, CPK e D-dímero menos frequentes.

Pacientes mais graves cursaram com anormalidades laboratoriais mais proeminentes (incluindo leucopenia e linfopenia), 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 e elevação de troponina, dentre outros achados compatíveis com o padrão da COVID-19 conhecidos até agora.

Alterações de imagem

As alterações de imagem nos achados tomográficos dependem da fase da doença e são mais frequentes nas fases intermediária (3 a 6 dias) e tardia (a partir de 7 dias) tendo como visualização clássica as opacidades focais com atenuação em vidro fosco.

Exames moleculares e sorológicos

O teste de reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa (RT-PCR, do inglês *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) tem alta especificidade na identificação da replicação viral.

Sua sensibilidade varia em função do 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 entre o 3º e 7º dia do início dos sintomas.

Outro método de detecção é a identificação de anticorpos contra o SARS-CoV-2 mediante detecção de IgM e IgG por meio da técnica de ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*).

A detecção dos anticorpos de fase aguda (IgM) parece se iniciar em torno do 6º dia de sintomas e podem ter positividade cruzada pela infecção por outros vírus ou vacinação contra a influenza.

Já os anticorpos da classe IgG começam a surgir entre o 10^o e o 18^o dia do início dos sintomas e sua positividade também varia em função das condições do hospedeiro.

Opções Terapêuticas Potenciais

As opções terapêuticas medicamentosa ainda trilham por caminhos experimentais e dividem opiniões entre profissionais da saúde, entretanto, sua aplicabilidade tem sido justificada em tratamentos empíricos apoiados nos princípios básicos da ciências da saúde^(7,12-14,22-48).

Os tratamentos em potencial buscam interferir nos processos de interação celular do vírus e nos processos de replicação intracelular.

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). 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.

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.

Outras proteínas não estruturais ou acessórias têm um papel em possíveis alvos terapêuticos em desenvolvimento.

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.

Análogos do Nucleosídeo – Ribavirina/Favipiravir

A 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. 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.

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.

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.

Inibidores de Protease - Lopinavir/Ritonavir

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 in 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.

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.

Antimaláricos - Cloroquina e Hidroxicloroquina

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.

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.

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.

Antiprotzoário - Nitazoxanida

Nitazoxanida é uma 2- (acetiloxi) -N- (5-nitro-2-tiazolil) benzamida com uma indicação antiprotzoária. 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.

Antihelmíntico - Ivermectina

A ivermectina tem sido usada no tratamento de infecções parasitárias e sua aplicabilidade ainda não está elucidada no tratamento da COVID-19, mas parece estar associado com a inibição do SARS-CoV-2.

Antimicrobiano Macrolídeo - Azitromicina

Antibacteriano que tem sido usado como terapia adjuvante para fornecer cobertura antibacteriana e potenciais efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios no tratamento de certas condições respiratórias como por exemplo, bronquiectasias, bronquiolites, fibrose cística, exacerbações da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).

Imunomoduladores - Corticosteróides/ Interferon

Os corticosteróides no tratamento da COVID-19 parece estar relacionada a inibição da resposta inflamatória exacerbada. No momento, está indicado em quadros graves com nível de evidência fraco.

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.

Anticoagulantes -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. 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.

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 injúria produzida por lipopolissacarídeos.

Limitações do estudo

Considera-se como fator limitante algumas incógnitas sobre intervalos de tempo que governam a interpretação da dinâmica epidemiológica da infecção por SARS-CoV-2 e sua evolução patológica para COVID-19, bem como, quaisquer outras variações relacionadas aos determinantes e condicionantes de saúde-doença.

No demais, o conjunto de dados se baseia em informações publicamente disponíveis que não são distribuídas com isonomia rigorosa, ou seja, coletadas de várias fontes e, portanto, a disponibilidade de datas relevantes para análise do objeto de estudo é limitada a uma amostra pequena e seletiva que não é necessariamente generalizável para todos os casos confirmados de SARS-CoV-2.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente comunicação científica não teve a intenção de esgotar todas as interfaces de cenário sobre a pandemia da COVID-19.

O estudo traz como um dos primeiros desafios enfrentados nesta pandemia a necessidade de entender a história natural da COVID-19 para orientar

a implementação de atividades terapêuticas eficientes.

Embora o fornecimento de testes de diagnóstico específicos, como os de RT-PCR e testes de IgM e IgG fossem fundamentais para diagnóstico da COVID-19, a falta deles não seria uma barreira se o conhecimento sobre história natural da doença não estivesse incompleto, pois, a história natural da doença é sabidamente o parâmetro de evidência soberano no diagnóstico clínico e na implementação de um protocolo de tratamento.

Uma compreensão diferenciada sobre a apresentação da história natural da COVID-19 pode

ajudar a determinar o momento apropriado de iniciar as intervenções terapêuticas pertinentes a cada uma das três fases de evolução da COVID-19.

Certamente as evidências existentes até a publicação desta comunicação científica não sejam suficientes para expressar o objeto deste estudo, entretanto, as bases de pensamento também encontraram suporte nos princípios fundamentais das ciências básicas da saúde.

Tais lacunas científicas são oportunidade de reflexão e poderem desdobrar indagações mais aprofundadas sobre oportunidades de experimentação terapêutica cada vez mais acuradas.

REFERÊNCIAS

1. Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the Epidemiology of Covid-19 – Studies Needed. *N Engl J Med* [Internet] 2020 Mar [cited 2020 Apr 12];382:1194–6. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp2002125>.
2. Oliveira WK, Duarte E, França GVA, Garcia LP. How Brazil can hold back COVID-19. *Epidemiol. Serv. Saúde* [Internet] 27 Abr 2020 [cited 2020 Jun 2];29(2): e2020044. Available from: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000200023>.
3. Castro MC, Carvalho LR, Chin T, Kahn R, Franca GVA, Macario EMM, et al. Demand for hospitalization services for COVID-19 patients in Brazil. *MedRxiv* [Internet]. 2020 Apr [cited 2020 Apr 30]. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047662>.
4. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. April 22, 2020 [cited 2020 Mai 30];323(20):2052–9. doi:10.1001/jama.2020.6775.
5. Baden LR, Rubin EJ. Covid-19 - The Search for Effective Therapy. *N Engl J Med* [Internet] May 7, 2020 [cited 2020 Jun 01]; 382:1851-52. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2005477>.
6. Camargo Jr KR. The biomedicine. *Physis* [Internet] 2005[cited 2020 Apr 30];15(suppl):177-201. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0103-73312005000300009>.
7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* [Internet]. 2009 [cited 2020 Jun 1];6(7):e1000097. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.
8. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med* 2020 March 10 (Epub ahead of print). DOI: <https://doi.org/10.7326/M20-0504>.
9. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis*. [Internet] 2020 Feb 24. PubMed: <https://pubmed.gov/32105638>. [cited 2020 Jun 3]. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30113-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30113-4).
10. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* [Internet] 2020 [cited 2020 Mai 01];91-5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>.
11. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* [Internet] 2020 [cited 2020 Apr 4];382:1199-207. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>.
12. Goldman JD, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 27 de maio de 2020. DOI: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2015301>.
13. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* [Internet] 20 de Mar de 2020 [citado 3 de abril de 2020];0(0). Available from: [https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498\(20\)31473-X/abstract](https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(20)31473-X/abstract).
14. Kupferschmidt K, Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates. *Science* [Internet] 27 Mar 2020;367(6485):1412-13. DOI: 10.1126/science.367.6485.1412. Available from: <http://science.sciencemag.org/>.

15. Cohen PA, Hall LE, John JN, Rapoport AB. The Early Natural History of SARS-CoV-2 Infection: Clinical Observations From an Urban, Ambulatory COVID-19 Clinic. *Mayo Clin Proc. J* [Internet] 2020;95(6):1124-1126 Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.010>.
16. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* [Internet] 28 May 2020;581:465-469. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.
17. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* [Internet] 2020;9(1):221-236. Available from: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1719902>.
18. Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, Li X, Li L, Li C, et al. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerging Infect. Dis.* [Internet] 2020 Apr 10;26(7). Available from: DOI: [10.3201/eid2607.200885](https://doi.org/10.3201/eid2607.200885).
19. Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov AR, Jung S, et al. Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *J. Clin. Med.* [Internet] 17 Feb 2020;9(2):538. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm9020538>.
20. Zhou X, Li Y, Li T, Zhang W. Follow-up of asymptomatic patients with SARS-CoV-2 infection. *Clinical Microbiology and Infection.* [Internet] 21 Mar 2020. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.024>.
21. Costa VG, Moreli ML, Saivish MV. The emergence of SARS, MERS and novel SARS-2 coronaviruses in the 21st century. *Arch Virol* [Internet] 22 April 2020. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00705-020-04628-0>.
22. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* [Internet] 13 Apr 2020;323(18):1824-1836. doi:[10.1001/jama.2020.6019](https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019).
23. Schett G, Sticherling M, Neurath MF. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases?. *Nat Rev Immunol* [Internet] 15 Apr 2020, 271–272. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0312-7>.
24. Dias V, Carneiro M, Vidal C, Corradi M, Brandão D, Cunha C, Chebabo A, et al. Guidelines on diagnosis, treatment and isolation of patients with COVID-19. *J. Infect. Control*, 2020 Abr-Jun;9(2). Available from: http://www.abennacional.org.br/site/wp-content/uploads/2020/05/Journal_Infection_Control.pdf.
25. Kamps BS, Hoffmann C. COVID Reference International. Steinhäuser Verlag 3rd Edition, [Internet] 222 p. Available from: <https://covidreference.com/>.
26. Cascella M, Rajnik M, Cuomo C, Dulebohn SC, Napoli RD. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). Bookshelf ID: NBK554776 PMID: 32150360. [Internet] Last Update: May 18, 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>.
27. Ky B, Mann DL. COVID-19 Clinical Trials. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science.* [Internet] 2020 May, 5 (5) 501-517. Available from: DOI: [10.1016/j.jacbts.2020.04.003](https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.04.003).
28. Li G, De Clercq, E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nature reviews. Drug discovery* [Internet] 2020 (19):149–150. Available from: <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00016-0>.
29. Jordan P C, Stevens SK, Deval J. Nucleosides for the treatment of respiratory RNA virus infections. *Antivir. Chem. Chemother.* [Internet] 2018 26, 2040206618764483. Available from: <https://doi.org/10.1177/2040206618764483>.
30. 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://doi.org/10.5582/ddt.2020.01012>.
31. Deng L, et al. Arbidol combined with LPV/r versus LPV/r alone against Corona Virus Disease 2019: A retrospective cohort study. *J. Infect.* [Internet] 2020 Mar 11;S0163-4453(20)30113-4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.002>.
32. The Efficacy of Lopinavir Plus Ritonavir and Arbidol Against Novel Coronavirus Infection - Full Text View - ClinicalTrials.gov. [Internet] 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252885>.
33. Huang C, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet (London, England)* 395, 497–506 (2020). Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
34. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Gotte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem.* [Internet] 2020 Apr 10;295(15):4773-4779. Available from: doi: [10.1074/jbc.AC120.013056](https://doi.org/10.1074/jbc.AC120.013056).
35. Grein J, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N. Engl. J. Med.* [Internet] 2020. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007016>.

36. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* (London, England) [Internet] 2020 395, 473-475. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2).
37. Haagmans BL, et al. Pegylated interferon-alpha protects type 1 pneumocytes against SARS coronavirus infection in macaques. *Nat Med* [Internet] 2004 Mar;10(3):290-3. Available from: <https://doi.org/10.1038/nm1001>.
38. Shen C, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA* [Internet] 2020 Mar 27;323(16):1582-1589. Available from: doi:10.1001/jama.2020.4783.
39. Mehta P, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* (London, England) [Internet] 2020 395, 1033–1034. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
40. 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 May;46(5):846-848. Available from: doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
41. Chen C, et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. medRxiv 2020.03.17.20037432 [Internet] 2020. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>.
42. Gamino-Arroyo AE, et al. Efficacy and Safety of Nitazoxanide in Addition to Standard of Care for the Treatment of Severe Acute Respiratory Illness. *Clin Infect Dis.* [Internet] 2019 Nov 13;69(11):1903-1911. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz100>.
43. 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.* [Internet] 2020 May;18(5):1233-1234. Available from: <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
44. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost.* [Internet] 2020 May;18(5):1020-1022. Available from: <https://doi.org/10.1111/jth.14821>.
45. Tang N, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* [Internet] 2020 May;18(5):1094-1099. Available from: <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.
46. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoanga VT, Meddeba L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* [Internet] 2020 Mar 20;105949 Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
47. 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. *Med Mal Infect.* [Internet] 2020 Jun; 50(4): 384. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.006>.
48. Chen Z, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. medRxiv [Internet] 2020. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>.