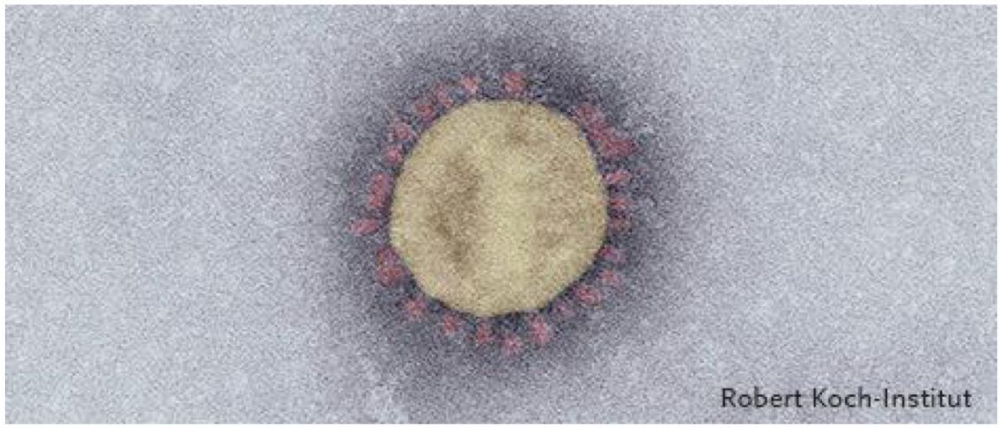
COVID – 19

SARS-CoV-2

"O coronavírus de Wuhan"

武漢冠狀病毒



"APONTAMENTOS, REFLEXÕES E ESPERANÇA"

Durante o Isolamento Social

Dr. Med. Vet. José Carlos de Andrade Moura

Professor Titular Aposentado da Universidade Federal da Bahia

Membro da Academia Brasileira de Medicina Veterinária

Segundo o **Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças** (Agência da União Europeia), no final de dezembro de 2019, as autoridades de saúde pública chinesas relataram um "**surto**" (aumento repentino do número de casos de uma doença em uma região específica) de síndrome respiratória aguda na cidade de Wuhan, província de Hubei, China. Entretanto, a primeira infecção ocorreu no dia 17 de novembro de 2019, de acordo com uma investigação do jornal "*South China Morning Post*" de Hong Kong, com base em dados do governo. O jornal afirma que uma pessoa de 55 anos da província de Hubei, foco do surto, teria sido a primeira a contrair a doença. Segundo a reportagem, eles totalizam entre uma e cinco infecções por dia. Até 15 de dezembro, o número total de infecções era 27 e até 20 de dezembro já havia 60 infectados. No entanto, nenhuma das nove primeiras infecções seria "paciente zero", de acordo com os dados. Essas nove pessoas tinham entre 39 e 79 anos de idade, embora não se saiba quantos eram moradores de Wuhan, capital de Hubei, onde o surto começou a se espalhar.... Por outro lado, a pesquisa de estimativas filogenéticas de Van Dorp, L. et al. (2020) – **Infection, Genetics and Evolution** (https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104351) sustenta que o surto da síndrome respiratória aguda começou a partir do dia 06 de outubro de 2019, caracterizando o momento do salto do hospedeiro para os seres humanos. Os cientistas chineses identificaram - um "novo" coronavírus como o principal agente causador do surto em Wuhan, uma nova cepa de coronavírus que não foi previamente estudada em humanos.

O Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) nomeou oficialmente o novo coronavírus – responsável pelo surto em Wuhan - de "**doença do coronavírus 2019**" (COVID-19) e o agente etiológico como "**coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave**" (SARS-CoV-2); com o passar do tempo, passou a ser conhecido mundialmente como "coronavírus de Wuhan". Sua ação é predominantemente nas células epiteliais, que revestem os alvéolos pulmonares que participam do processo de troca gasosa - de gás carbônico por oxigênio. Elas são alteradas ao serem infectadas pelo vírus. A perda dessas células epiteliais causa uma extensa lesão nos alvéolos, comprometendo essa troca gasosa em uma área muito expressiva do pulmão, reduzindo a oxigenação dos tecidos e consequentemente levando à insuficiência respiratória, falência de outros órgãos e óbito. Informações do Centro de Ciência e Engenharia de Sistema da Universidade Johns Hopkins revelam que entre 31 de dezembro de 2019 a 21 de maio de 2020, ocorreram mais de **cinco milhões casos** de COVID-19 (segundo as definições de casos aplicadas e estratégias de teste nos 188 países registrados), incluindo **330 mil mortes**.

O surto inicial em Wuhan foi associado a um mercado de animais, principalmente vivos, para consumo humano, sugerindo que o vírus tenha sido inicialmente transmitido de animais para os humanos e se espalhou rapidamente com uma velocidade de propagação fantástica, afetando outras partes da China, caracterizando uma "**epidemia" (**definida quando um surto acontece em diversas regiões). Em um mundo globalizado os casos foram logo detectados em todos os continentes (exceto Antártica) e de forma significativa em países da Europa e da América. A Organização Mundial de Saúde (OMS) elevou, em 11 de março de 2020, o estado da contaminação da doença ao estágio de "**pandemia**" (acontece quando uma epidemia se espalha por diversas regiões do planeta simultaneamente e não pela sua gravidade). Segundo o *Nextstrain*, a filogenia do coronavírus de Wuhan em novembro/dezembro 2019 e seu espalhamento globalizado, são mostrados (https://nextstrain.org/ncov/global) de forma impressionante e dinâmica,

caracterizando a evolução de diferentes tipos virais em andamento com transmissão sustentada de humano para humano para as diferentes partes do mundo (veja o **anexo I**). Considerando o espalhamento genômico global ou regionalizado, esses dados podem apontar o ritmo e o tamanho da variação genética do vírus. Existem mais de mil sequenciamentos genéticos do novo coronavírus já realizados e basicamente divididos em três grandes grupos, segundo os pesquisadores: A, B e C, sendo B derivado de A, e C derivado de B. O tipo A é considerado o "original" pois é 96% idêntico ao genoma do coronavírus de morcegos. Nos pangolins (animal mamífero que se "enrola quando ameaçado" da ordem *Pholidota* – coberto de escama - que vivem em zonas tropicais da Ásia e da África), a semelhança com o SARS-CoV-2 é menor (de 85 a 92%). Esses dois animais têm sido associados ao início da pandemia. Outro aspecto é que não se sabe até agora como o vírus chegou até o primeiro paciente humano. O tipo B tem maior incidência no Leste da Ásia, mas não se espalhou muito a partir dali, afirmam os pesquisadores. Isso pode ter acontecido, segundo eles, porque o vírus pode ter encontrado resistência imunológica ou ambiental para se espalhar entre pessoas de outras localidades do mundo. O tipo C é considerado o majoritário na Europa, e foi encontrado nos primeiros pacientes de países como França, Itália e Suécia. Essa categoria de sequenciamentos genéticos também inclui o Brasil.

A principal forma de contágio do novo coronavírus é o contato com uma pessoa infectada, que transmite o vírus por meio de tosse e espirros ou propaga quando a pessoa toca em uma superfície ou objeto contaminado e na sequência faz o contato nos olhos, nariz ou boca. O tempo de incubação foi estimado de um a 14 dias. Fora do ambiente intracelular, os vírus são inertes, podendo ser destruídos - removendo a capa de lipídio (gordura) que o envolve - pelo calor, compostos tensoativos ou surfactantes e produtos para limpeza e desinfecção de superfícies (saneantes), a exemplo de: álcool (produzido à base de etanol, na forma líquida ou em gel na concentração de 70%), além de hipoclorito de sódio, ácido peracético, quaternários de amônia e fenólicos. Para a higienização bucal e nasal: cloreto de cetilpiridínio (CPC – quaternário de amônio) a 0,05%; gluconato de clorexidina a 0,12% ou o peróxido de hidrogênio 10 vols. – água oxigenada.

Dados preliminares disponíveis da União Europeia mostram que cerca de 20 a 30% dos casos diagnosticados de COVID-19 estão hospitalizados e 4% têm doenças graves. As taxas de hospitalização são maiores para as pessoas com 60 anos ou mais e aquelas com outras condições de saúde subjacentes. Pessoas idosas acima de 70 anos e com comorbidades (por exemplo e principalmente, hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares, doenças respiratórias crônicas e câncer) são consideradas mais expostas ao risco de desenvolver sintomas graves. Homens nesses grupos também parecem estar em um risco ligeiramente maior do que as mulheres. As crianças representam uma proporção muito pequena de casos notificados de COVID-19, com cerca de 1% de todos os casos relatados com menos de 10 anos e 4% entre 10 e 19 anos. As crianças parecem mais propensas a serem infectadas do que os adultos, mas têm um risco muito menor do que os adultos de desenvolver sintomas ou doenças graves. Ainda há alguma incerteza sobre até que ponto as crianças transmitem a virose, sejam elas assintomáticas ou levemente sintomáticas.

Os vírus (do latim *virus*, "veneno" ou "toxina") são agentes infecciosos submicroscópicos (a maioria com 20-300 nm de diâmetro, apesar de existirem vírus gigantes (0.6 a 1.5 μm). Eles são desprovidos de metabolismo próprio que se multiplicam

somente no interior de células vivas hospedeiras, no caso específico, no corpo humano. São os únicos organismos acelulares da Terra atual. Apresentam genoma constituído de uma ou várias moléculas de ácido nucleico (DNA ou RNA). Os ácidos nucleicos dos vírus geralmente apresentam-se revestidos por um envoltório proteico formado por uma ou várias proteínas, que pode ainda ser revestido por um complexo envelope formado por uma bicamada lipídica. A capacidade de sofrer mutações genéticas é uma das características que os vírus têm em comum com os seres vivos. No caso do SARS-CoV-2, quase 200 mutações genéticas já ocorreram até a primeira semana de abril, o que é uma evidência de como ele pode estar evoluindo à medida que se dissemina nas pessoas (Instituto de Genética do University College de Londres). Um grupo de pesquisadores do Laboratório Nacional Los Alamos estudou 14 mutações do coronavírus (SARS-CoV-2), sendo que uma delas, batizada como D614G, se tornou dominante em várias partes do mundo, inclusive na Itália onde se mostrou mais contagiosa do que a original que circulou em Wuhan, na China.

De modo geral, as viroses provocam no homem mal-estar, dores e febre, entretanto, cada virose tem seus sintomas próprios e pode ser mais ou menos grave. Vale salientar que cada tipo de vírus "ataca" células específicas, a exemplo da caxumba que parasita as células das glândulas salivares ou parótidas, provocando inchaço e dor nas laterais do pescoço. No caso do coronavírus, a invasão ocorre através das vias respiratórias e uma vez dentro da célula, a capacidade de replicação dos vírus é surpreendente, ou seja, uma única estrutura viral é capaz de multiplicar, em poucas horas, milhares de novos vírus. Eles são capazes de infectar seres vivos de todos os domínios e aí, é preciso considerar também as suas mutações. Desta maneira, os vírus representam a maior diversidade biológica do planeta, sendo mais diversos que bactérias, plantas, fungos e animais juntos.

Segundo a Dra. Nancy Reau (University Medical Center – Reino Unido) mais de 1000 artigos estão sendo publicados em periódicos científicos e em servidores de pré-impressão como o **BioRxiv** (ainda não revisados por pares) a cada semana, o que caracteriza uma questão aberta e ilusória, pois o coronavírus de Wuhan age como nenhum outro patógeno que a humanidade já viu. Assim, os cientistas precisam extrair informações/orientações de pequenos estudos e relatos de casos, mas, sempre na esperança de estudos mais completos e randomizados à medida que a COVID-19 avança.

Pouco tempo após a dispersão do surto de Wuhan, foi demonstrado que, semelhante ao SARS-CoV, o vírus da COVID-19 explora o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) para obter entrada no interior das células. Trata-se de uma proteína humana fundamental para que o novo coronavírus possa causar uma infecção (Baig, A. M. et al. **ACS Chemical Neuroscience**, Vol.11 (7), pp.995-998. 2020). Segundo pesquisadores do Instituto Westlake de Estudos Avançados, em Hangzhou, e da Universidade Tsinghua de Pequim, o novo coronavírus usa uma proteína (spike) em forma de agulha que se acopla à ACE2 "como uma chave na fechadura". Essa união abre literalmente a porta da célula humana para que o vírus introduza nela seu material genético (veja ilustração no **ANEXO II**). O sistema celular humano confunde esse material —RNA viral— com RNA próprio, e começa a seguir as instruções que ele contém para fabricar proteínas virais. Em questão de horas, há milhões de cópias de RNA viral, a partir das quais são feitas cópias do vírus, que estouram a célula e começam a infectar outras. A proteína ACE2 tem um papel fundamental na produção de angiotensina, uma molécula que controla a pressão sanguínea. Essa proteína se expressa nos pulmões,

no coração, nos rins e nos intestinos. Dessa maneira, o vírus garante que sua porta de propagação no organismo infectado esteja sempre à disposição. Uma maior expressão da proteína ACE2 são nas células nasais, algumas do intestino e sobretudo dos pulmões, algo que explica os sintomas da COVID - 19. Entretanto, interessante é que diferentemente da SARS-CoV e da gripe, que contagiam um maior percentual de células, o SARS-CoV-2 só afeta algumas poucas de cada tecido e isto poderia explicar por que este vírus, ao contrário daqueles anteriores, permite que o indivíduo continue infectado, mas sem sintomas alarmantes durante um tempo, contagiando outras pessoas.

O espectro clínico da infecção por SARS-CoV-2 parece ser amplo, abrangendo infecção assintomática, doença leve do trato respiratório superior e pneumonia grave com insuficiência respiratória e até morte. A evolução da doença "pode" chegar a apresentar quatro fases distintas. A primeira fase é a infecciosa e caracterizada pela replicação do vírus e assemelha-se a um resfriado comum com coriza, mal-estar, diarreia, perda transitória do olfato e paladar e estado subfebril. A segunda fase (infecção) já é a da pneumonia. Ao contrário das gripes e resfriados, em que a tosse não é nada demais, nos casos de infecção por coronavírus a presença de tosse significa que as células epiteliais que revestem todo o trato respiratório inferior (desde a traqueia até os alvéolos pulmonares) estão sendo danificadas — e isso já caracteriza a pneumonia. Além disso, nesta fase a infecção compromete o sistema imunológico. A terceira fase, a da falta de ar, é a do agravamento da pneumonia. Se esta situação não for controlada e a doença progredir, é necessário então o uso da ventilação mecânica (intubação). A quarta fase é a da septicemia, com grave risco de morte.

O relatório dos pesquisadores chineses, publicado no *Journal of Forensic Medicine* (fevereiro 2020) aponta que o novo coronavírus desencadeia sintomas inflamatórios nas vias respiratórias e nos alvéolos pulmonares. Seu dano ao tecido pulmonar na forma de fibrose é menos grave que a síndrome respiratória aguda grave (SARS). Entretanto, o edema pulmonar é mais pronunciado. Os danos são perceptíveis pelos pacientes pela sensação de afogamento, principalmente nos estágios avançados da virose. Os resultados dos danos ao coração, rins, cérebro, baço e trato digestivo foram inconclusivos e exigirão uma investigação mais aprofundada, em virtude do insuficiente número de casos estudados. No entanto, os pesquisadores observaram que uma pequena quantidade de secreção causada pelo edema pulmonar, estava na cavidade torácica e que poderia comprometer o coração. Segundo os autores, isso poderia explicar por que pacientes com doenças cardiovasculares podem experimentar piores condições, porém esse vínculo precisaria ser confirmado através de mais pesquisas. Outro aspecto observado é a predisposição ao tromboembolismo venoso e arterial devido à inflamação excessiva, hipóxia, imobilização do paciente e coagulação intravascular difusa.

À medida que cresce o número de doentes e mortos, médicos ao redor do mundo estão descobrindo que a COVID -19 é bem mais complexa do que se imaginava inicialmente e pode afetar não apenas o sistema respiratório dos pacientes, mas vários outros órgãos, como fígado, rins, intestinos, coração e cérebro. Uma análise de 183 pacientes de covid-19 feita por cientistas chineses revelou que 71% dos que morreram apresentavam coágulos. Na Holanda, um terço de 184 pacientes com covid-19 internados em UTIs tinha coágulos. Nos Estados Unidos (EUA), onde o coronavírus de Wuhan já infectou quase dois milhões de pessoas e deixou mais de 90 mil mortos, muitos relatórios

médicos já colocam os coágulos entre as principais alterações em pacientes com COVID -19. Esses coágulos estavam presentes em várias partes do corpo, causando trombose venosa profunda, embolia pulmonar, enfartos e acidente vascular cerebral (AVC). Foi observado também obstrução em máquinas de diálise (usadas para filtrar impurezas do sangue) por coágulos. Um dos casos que chamou a atenção recentemente nos Estados Unidos foi o do ator Nick Cordero, de 41 anos, que foi hospitalizado depois de contrair o coronavírus e teve a perna direita amputada após complicações relacionadas à formação de coágulos.

Ainda não existe um consenso sobre a origem dos coágulos. Questiona-se algumas situações, como: São causados pelo coronavírus de Wuhan? A imobilização dos pacientes? Apenas um efeito colateral? Será uma resposta da hiperestimulação do sistema imunológico para combater o vírus? Ou simplesmente, é o sinal da falência de órgãos? Um estudo chinês (Varga, Z. et al. **The Lancet**, v.395. p:1417-1418. 2020) mostrou que o novo coronavírus tem o potencial de infectar as células do endotélio dos vasos sanguíneos, o que, em teoria, poderia também interferir no processo de coagulação. As pesquisas convergem para uma forte relação do novo coronavírus com a formação de microtrombos. Uma das hipóteses discutida é a de que os casos mais graves da COVID-19, que atingem outros órgãos além dos pulmões, seria resultado de uma resposta exagerada do sistema imunológico ao entrar em contato com o vírus. Esta situação levaria a uma "tempestade de citocinas" (substâncias naturalmente produzidas para regular a ação imunológica), desencadeando uma reação hiperinflamatória, que pode ocasionar a formação de microcoágulos nos vasos sanguíneos. Pesquisadores acreditam que esta "tempestade imunológica exuberante" seja verdadeiramente o que mata os pacientes da COVID-19 (principalmente os jovens). Esses dados são corroborados por outros pesquisadores, a exemplo das publicações de Klok, F.A. et al. (2020) - **Thrombosis Research** (https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013); Giannis, D. et al. (2020) - **Journal of Clinical Virology** (https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104362); Rotzinger, D.C. et al. (2020) - **Thrombosis Research** (https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.011); - Bikdeli, B. et al. (2020) - **Journal of the American College of Cardiology** (https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031).

A preocupação com a COVID-19 é que ela tem demostrado ser mais transmissível que a gripe sazonal, assim como, a não existência de tratamento e vacina específicos; e por se tratar de um novo vírus, ninguém tem imunidade prévia, o que significa que toda a população humana é potencialmente suscetível à infecção por SARS-CoV-2 ("o coronavírus de Wuhan").

Para o cardiologista Harlan Krumholz, da Universidade de Yale e do Hospital Yale-New Haven, a COVID-19 pode atacar quase tudo no corpo, com consequências devastadoras. "Sua ferocidade é de tirar o fôlego e humilhante". Como mostram os resultados divulgados por pesquisadores chineses Dr. Wenzhong Liu da Universidade de Sichuan e o Dr. Hualan Li da Universidade de Yibin. Eles verificaram que o SARS-CoV-2 ataca a hemoglobina nos glóbulos vermelhos através de uma série de ações celulares, que os tornam incapazes de transportar oxigênio (https://chemrxiv.org/articles/COVID-). Os glóbulos vermelhos são portadores críticos de oxigênio para as várias células do corpo. Dentro dos glóbulos vermelhos, há uma molécula chamada hemoglobina que contém grupos heme. Cada um desses grupos heme é um "anel" molecular (porfirina) que contém um íon de ferro (Fe). São os íons de ferro que ajudam a transportar oxigênio na

corrente sanguínea, dependendo dos estados de oxidação. Normalmente, os glóbulos vermelhos captam oxigênio dos pulmões para transportar para outras partes do corpo. Uma vez dentro de uma célula hospedeira humana, o RNA do vírus também codifica diversas proteínas não estruturais criadas durante o processo de replicação. Essas proteínas não fazem parte do próprio vírus, mas ajudam o vírus a sequestrar outras formas ou ações do caminho celular para facilitar sua sobrevivência no hospedeiro. A pesquisa descobriu que algumas dessas proteínas são para sequestrar os glóbulos vermelhos e remover os íons de ferro dos grupos heme (HBB) e substituí-los por eles. Isso torna a hemoglobina incapaz de transportar oxigênio. Isso poderia explicar a observação feita por vários médicos de emergência de que os pacientes tendem a ter ferritina elevada. Normalmente, a ferritina é usada para armazenar o excesso de ferro. Se muito ferro é "empurrado" para fora dos grupos heme e circulando, o corpo produz mais ferritina. Isso justifica, segundo os pesquisadores, a potencialização do impacto da COVID-19 em pacientes com problemas respiratórios, nos idosos e em especial, nos diabéticos que tenham uma hemoglobina glicada mais elevada. Pacientes diabéticos com descontrole glicêmico apresentam uma resposta inflamatória sistêmica. Além disso, o diabetes mellitus (DM) promove acúmulo de células imunes inatas ativadas nos tecidos metabólicos, levando à liberação de mediadores inflamatórios, especialmente IL-1β e TNFα, que promovem resistência à insulina e danos às células β. Ademais, a infecção pelo SARS-CoV-2, associada ao DM, pode desencadear um aumento na secreção de hormônios hiperglicemiantes, como glicocorticoides e catecolaminas, resultando em aumento da glicose sanguínea, agravando o prognóstico de ambas as doenças, segundo Gupt, R. et al. (2020) - **Diabetes Metab. Syndr.** 14 (3): 211-212 - DOI:10.1016 / j.dsx.2020.03.002 e Wang,A. et al. (2020) - **Diabetes Res. Clin. Pract.** 162: 108-118; 2020 - DOI:10.1016 / j.diabres.2020.108118).

A terapia usada pelos prestadores de serviços de saúde tem sido direcionada a uma abordagem sintomática, o que significa que eles tratam os sintomas em vez de direcionar o vírus, além de fornecerem os cuidados de suporte (por exemplo: oxigenoterapia, gerenciamento de líquidos, controle da febre, distúrbios tromboembólicos, etc.) para pessoas infectadas, o que pode ser altamente eficaz. Em relação a um tratamento específico para o SARS-CoV-2, o que veio a público até agora pela mídia e por redes sociais se trata de testes preliminares, que ainda não passaram por todas as etapas necessárias para uma eventual aprovação. A exemplo de testes in vitro, em camundongos, em animais não roedores e em humanos.

Em pacientes graves e gravemente enfermos, **várias drogas estão sendo tentadas contra o vírus**, mas o uso delas precisa ser avaliado com mais cuidado em ensaios clínicos randomizados. Segundo o Instituto Robert Kock (órgão responsável pela Saúde na Alemanha), vários ensaios clínicos estão em andamento, entretanto, os resultados ainda não estão disponíveis. Segundo Kluge, S. et al. (2020) - Clínica para Medicina Intensiva, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Alemanha - até o momento, existem dados insuficientes disponíveis para terapia antiviral específica. Além da busca por novas moléculas, diferentes fármacos que já estavam em estudos para outras infecções passaram a ser avaliados como alternativa terapêutica para o coronavírus de Wuhan. As pesquisas clínicas atuais compreendem o uso de fármacos antimaláricos, antivirais, antiparasitários e imunomoduladores, como: cloroquina ou hidroxicloroquina; lopinavir / ritonavir; favipiravir; camostat; remdesivir; ivermectina; nitazoxamida; heparina de

baixo peso molecular e seus derivados; plasma de infectados; anticorpos monoclonais (tocilizumabe; interferon alfa 2B Hurec); anti-inflamatórios, além do uso de antibióticos (azitromicina) e corticoide (metilprednisolona).

Potenciais agentes específicos contra o SARS-CoV-2, segundo Chih-Chia, L. et al. (2020) – **J. Chim. Med. Assoc.** (Doi: 10.1097 / JCMA.0000000000000318):

Lopinavir / ritonavir (LPV / RTV) são inibidores de protease antirretroviral usados em combinação para o tratamento da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) desde 2000. O RTV é usado junto com o LPV para aumentar a meia-vida do LPV por inibição do citocromo P450 e age apenas como seu potenciador farmacocinético. O LPV atua contra a protease viral do tipo 3-quimotripsina e foi relatado com resultados promissores contra SARS-CoV-1 (coronavírus causador da síndrome respiratória aguda grave – H1N1) e MERS-CoV (coronavírus causador da Síndrome Respiratória do Oriente Médio. Estudo LOTUS China (Lopinavir Trial for Suppression of SARS-CoV-2 in China), que é um estudo randomizado, controlado e de rótulo aberto, foi iniciado para investigar a eficácia e segurança do LPV / RTV oral para infecção por SARS-CoV-2 em 199 pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 grave. Os pacientes foram randomizados na proporção de 1: 1 para receber LPV / RTV (400 mg / 100 mg) duas vezes ao dia, além do tratamento padrão (n = 99) ou tratamento padrão sozinho (n = 100) por 14 dias. O resultado não mostrou diferença na melhora clínica entre os dois grupos (taxa de risco = 1,24, IC 95%, 0,90 a 1,72). A mortalidade aos 28 dias também foi semelhante nos dois grupos (19,2% vs 25,0%, IC 95%, –17,3 a 5,7). O autor concluiu que nenhum benefício foi observado com o tratamento LPV / RTV além do tratamento padrão em pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 grave.

O remdesivir (RDV) é um novo medicamento antiviral desenvolvido pela *Gilead Sciences* para o tratamento da doença pelo vírus Ebola e infecções pelo vírus *Marburg*. O RDV é um análogo do nucleotídeo de adenosina com atividade antiviral de amplo espectro, que atua como um inibidor das RNA polimerases dependentes de RNA (RdRps). RDV inibe a replicação viral através do término prematuro da transcrição de RNA e foi demonstrado que melhora a função pulmonar e reduz a carga viral pulmonar em camundongos infectados com MERS-CoV. Um recente estudo *in vitro* indicou que o RDV inibiu potentemente o SARS-CoV-2 (EC_{50} = 0,77 μM) nas células Vero E6. Relato de caso único de Holshue e cols. descreveram melhora clínica após RDV usado para tratar o primeiro caso de COVID-19 nos Estados Unidos. Atualmente, existem vários estudos randomizados de controle para avaliar a eficácia e segurança do RDV em pacientes com COVID-19. Dois ensaios de fase III iniciados na China em fevereiro de 2020, tiveram como objetivo avaliar o RDV em pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 leve / moderado (NCT04252664) ou grave (NCT04257656) (RDV 200 mg no dia 1 e 100 mg uma vez ao dia durante 9 dias vs placebo). Posteriormente, foram lançados três ensaios internacionais de fase III nos EUA e na Ásia, incluindo pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 (RDV 200 mg no dia 1 e 100 mg) uma vez ao dia até um curso de 10 dias versus placebo;NCT04280705); pacientes com COVID-19 moderado (RDV 200 mg no dia 1 e 100 mg uma vez ao dia por 4 dias) vs RDV 200 mg no dia 1 e 100 mg uma vez ao dia por 9 dias (NCT04292730) e pacientes com COVID-19 grave (RDV 200 mg no dia 1 e 100 mg uma vez ao dia por 4 dias vs RDV 200 mg no dia 1 e 100 mg uma vez ao dia por 9 dias (NCT04292899).

O favipiravir (FPV) é um análogo da guanina que inibe seletivamente o RdRP de vírus RNA e foi aprovado para o tratamento de novos vírus influenza desde 2014. Estudo *in*

vitro mostrou inibição da SARS-CoV-2 pelo favipiravir (EC_{50} = 61,88 μM em Vero Células E6). Cai et al realizaram um estudo aberto e controlado para examinar os efeitos da FPV (1600 mg duas vezes ao dia no dia 1 e 600 mg duas vezes ao dia nos dias 2-14) versus LPV / RTV (400 mg / 100 mg duas vezes ao dia) em adição ao interferon-α1b 60 mg duas vezes ao dia por inalação para o tratamento de COVID-19. Os resultados preliminares relataram diferenças clínicas significativas entre FPV (35 pacientes) e LPV / RTV (45 pacientes) com tempo médio de liberação viral (4 vs 11 dias, p<0,001) e taxa de melhora da imagem torácica (91,43% vs 62,22%, p = 0,004).

A cloroquina (CQ) e a hidroxicloroquina (HCQ) são aminoquinolinas, usadas no tratamento da malária e doenças autoimunes há mais de 50 anos. Esses dois medicamentos são bases dipróticas fracas e podem elevar o pH do endossomo, o que impede a fusão viral na célula. Vários ensaios clínicos estão sendo conduzidos na China para avaliar a eficácia e segurança de CQ e HCQ na COVID-19, um dos quais revelou que a cloroquina é superior ao grupo controle na melhora clínica, promovendo a conversão negativa para o vírus e diminuindo o curso da doença. Enquanto isso, o estudo preliminar na França avaliou a eficácia do HCQ em pacientes com COVID-19. Havia dois grupos neste estudo, 26 pacientes receberam HCQ (200 mg três vezes por 10 dias) e 16 pacientes receberam tratamento padrão. Seis pacientes do grupo HCQ perderam o acompanhamento devido à interrupção precoce do tratamento. Seis pacientes do grupo HCQ receberam azitromicina adicional (500 mg no dia 1 e 250 mg uma vez ao dia por 4 dias) para evitar a superinfecção bacteriana. O resultado mostrou que a taxa curada virologicamente foi significativamente maior no HCQ combinado com pacientes tratados com azitromicina em comparação com o único grupo ou grupo controle do HCQ (100% vs 57,1% vs 12,5%, p = 0,001). Embora este estudo demonstre resultados promissores, ainda são necessários estudos maiores para verificar a eficácia e segurança do HCQ isoladamente ou em combinação com a azitromicina no COVID-19. Além disso, o HCQ como profilaxia pós-exposição / terapia preventiva para infecção por SARS-CoV-2 está agora em avaliação nos EUA (NCT04308668), usando o regime de 800 mg por via oral uma vez, seguido de 6 a 8 horas por 600 mg e depois 600 mg uma vez por dia durante quatro dias consecutivos.

O interferon é um agente antiviral de amplo espectro através da interação com receptores do tipo pedágio e inibe a replicação viral. O interferon-alfa e o beta demonstraram atividade anti-SARS-CoV-1 *in vitro*. Interferon-beta apresentou atividade potente na redução da replicação MERS-CoV (CE_{50} = 1,37-17 UI / mL). A ribavirina é um análogo da guanosina com um agente antiviral de amplo espectro e usado em combinação com interferon para o tratamento da hepatite C crônica. A ribavirina em combinação com LPV / RTV foi usada para tratar a infecção por SARS-CoV-1 com menor risco da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e morte do que apenas LPV / RTV. No entanto, em um recente estudo *in vitro*, o resultado revelou que a ribavirina requeria alta concentração efetiva (EC_{50} = 109,50 μM) contra SARS-CoV-2. Atualmente, está sendo realizado um estudo avaliando a eficácia e segurança do interferon-alfa usado em combinação com ribavirina, LPV / RTV ou ribavirina mais LPV / RTV para infecção por SARS-CoV-2 na China (ChiCTR2000029387).

O tocilizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado que atua como antagonista do receptor de IL-6 e é usado no tratamento da artrite reumatoide. Um estudo na China recrutou 21 pacientes com COVID-19 grave ou crítico; 75% dos pacientes diminuíram a necessidade de suplementação de oxigênio após receber tocilizumabe (400 mg uma vez por infusão intravenosa; três pacientes receberam outra dose devido à febre

continuada em 12 horas). Dezenove pacientes tiveram alta média de 13,5 ± 3,1 dias de internação após o tratamento com tocilizumabe. A Food and Drug Administration (FDA) dos EUA também aprovou um ensaio clínico de fase III para avaliar o tocilizumabe em pacientes hospitalizados com pneumonia grave por COVID-19 (NCT04320615). Enquanto isso, o sarilumabe, outro antagonista do receptor de IL-6, encontra-se em ensaio clínico de fase II / III para avaliar sua eficácia em pacientes com infecção grave por COVID-19 (NCT04315298).

Um outro estudo colaborativo liderado pelo *Biomedicine Discovery Institute* (BDI) da *Monash University*, em Melbourne, na Austrália, com o Instituto *Peter Doherty* de Infecção e Imunidade, mostrou que a ivermectina (droga antiparasitária de amplo espectro, utilizada no combate a verminoses) possui atividade antiviral, em teste in vitro, contra o vírus causador da COVID-19. Em artigo publicado na revista Antiviral *Research* eles explicaram: "Para testar a atividade antiviral da ivermectina em relação ao SARS-CoV-2, infectamos as células e em seguida adicionamos a ivermectina. O sobrenadante e os grânulos de células foram colhidos nos dias 0-3 e analisados quanto à replicação do RNA do vírus. Os pesquisadores mediram a eficácia do medicamento ao longo de 72 horas, comparando os resultados com células também infectadas que não receberam a substância. A carga viral foi analisada com 24h, 48h e 72h após a infecção. O resultado desse primeiro teste com ivermectina obteve uma redução de até 93% da carga viral do novo coronavírus na célula infectada em 24h. Após 48h, a redução chegou a 99,9%. A análise realizada após 72h não apresentou mudança, mantendo-se em 99,9%. Para os pesquisadores o resultado dos testes levanta a possibilidade de a ivermectina ser um antiviral útil para combater o novo coronavírus. No início de maio, o Dr. Gustavo Aguirre Chang, da Universidade Nacional Maior de São Marcos em Lima – Peru, relatou a cura (100%) da COVID-19 em mais de 82 pacientes tratados com ivermectina em diferentes estágios da doença.

Segundo Chih-Chia, L. et al. (2020) – **J. Chim. Med. Assoc.** (Doi: 10.1097 / JCMA.0000000000000318), medidas para interromper a pandemia através da descoberta e identificação de tratamentos eficazes ou agentes profiláticos são cruciais. Até o momento, vários agentes demonstraram com alguma eficácia contra o SARS-CoV-2 em humanos, mas principalmente por meio de relatos de casos ou dados preliminares de ensaios clínicos com amostras pequenas. Atualmente, muitos ensaios clínicos randomizados em andamento estão sendo realizados para confirmar ainda mais esses resultados. Com o esforço conjunto dos profissionais de saúde e da comunidade científica em todo o mundo, novas evidências para o gerenciamento do COVID-19 deverão ser reveladas em breve. Embora os potenciais agentes de tratamento apresentados acima possam fornecer benefícios clínicos, também deve ser observado que cada um dos medicamentos pode levar a efeitos colaterais.

O problema maior para os intensivistas (aqueles que estão no "*Front* da guerra contra a COVID-19") é não aceitar passivamente as mortes de seus pacientes porque os órgãos oficiais reguladores/gestores da saúde, não têm um protocolo terapêutico específico aprovado em estudos randomizados.

"A guerra é a mãe e a rainha de todas as coisas" (Filósofo grego Heráclito). E foi justamente com essa metáfora que a Doutora piauiense Marina Bucar Barjul - coordenadora científica da Universidade de Zaragoza e intensivista no Hospital Puerta del Sur em Madri, na Espanha – desenvolveu um "protocolo terapêutico precoce" baseado nas experiências chinesas e italianas. Essa nova metodologia foi utilizada em mais de

600 pacientes com o SARS-CoV-2 em Madri, onde a mortalidade pela COVID-19, a partir dos novos procedimentos, caiu de 20% para 1,8%, nos últimos dias. O protocolo terapêutico da Dra. Marina Bucar tem como básico e fundamental a recomendação de que o **tratamento (domiciliar ou hospitalar) deve ser iniciado ainda nos primeiros dias dos sintomas**, por mais simples que sejam. O protocolo terapêutico deve ser realizado observando os estágios clínicos da doença, ou sejam:

ESTÁGIO I – caracterizado pela replicação viral, onde o indivíduo apresenta os sintomas iniciais, como: febre, dor de cabeça, dores nos músculos, hiposmia (perda de olfato**)** e disgeusia (não sentir o gosto da comida), e às vezes diarreia.

ESTÁGIO IIA – replicação viral diminuída, início da infecção. No exame de imagem por tomografia (TC) o pulmão apresenta "padrão em vidro fosco" em torno de 30% (opacidade pulmonar em doenças difusas), entretanto, sem hipóxia (baixo teor de oxigênio nos tecidos orgânicos). Início da expectoração (expulsão, por meio da tosse, de secreções provenientes da traqueia, brônquios e pulmões). Esta fase tem duração de cinco (5) a sete (7) dias.

Nesses estágios (I e IIA) o tratamento inicial consiste em usar a hidroxicloroquina e azitromicina durante cinco dias. Observar as contraindicações no que se refere à alergia aos medicamentos e à condição cardíaca (eletrocardiografia – ECG), ou seja, ECG com intervalo QT (representa a duração da sístole elétrica ventricular) significativamente longo – maior que 470 para homens e maior que 480 para mulheres; QT entre 450 e 500 melhor não associar a azitromicina e se o QT for maior que 500, o tratamento deve ser suspenso. Contraindicado também para pacientes com bloqueios átrio/ventricular avançados.

A segunda fase do protocolo é chamada de "inflamatória" e tem início no sétimo dia dos sintomas. Nela utiliza-se a "pulsoterapia com corticoides" - **succinato sódico de metilprednisolona** em alta dose para evitar o uso de unidade de tratamento intensivo e a intubação. O protocolo é exclusivamente "hospitalar" e envolve pacientes em dois estágios clínicos:

ESTÁGIO IIB – caracterizado pelo fim da replicação viral, infecção pulmonar, hipóxia, sensação de dispneia e principalmente pelo início da "tempestade de citocinas", ou seja, início da formação dos trombos. Essa tempestade tende ser mais intensa em pacientes mais jovens.

ESTÁGIO III – caracterizado pela coagulação vascular disseminada, vasculite aguda grave e dispneia intensa (taxa de mortalidade de 70 a 90%).

Vale salientar que a hidroxicloroquina não tem efeito benéfico nesta fase, "inflamatória". Os dados quantitativos do protocolo foram omitidos nesse texto por uma questão de ética médica.

Médicos do Hospital Regional Tibério Nunes, localizado em Floriano, no interior do Piauí, passaram a usar o protocolo supracitado sob orientação da Dra. Marina Bucar para pacientes internados com COVID-19 e verificaram uma "melhora significativa" no quadro de saúde dos infectados e segundo o oncologista Sabas Vieira, com rápida evolução positiva dos quadros clínicos após aplicação dos remédios, nenhuma das

pessoas precisou ser internada na Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Outras Prefeituras do Brasil já estão contactando com a Dra. Marina Bucar para utilização do seu protocolo terapêutico, a exemplo de Araguaína – Tocantis, assim como, mais de 2000 médicos.

O trabalho para obtenção de uma vacina – que já foi iniciado por vários centros de pesquisa e grandes empresas farmacêuticas em todo o mundo, pode levar um certo tempo até que uma vacina seja testada e esteja pronta para uso em seres humanos, a exemplo do Sinovac Biotech que é um dos quatro laboratórios chineses (Escola Militar de Ciências Médicas/Grupo de Biotecnologia CanSino, Instituto de Produtos Biológicos/Instituto Wuhan de Virologia e o Grupo China Biotics) autorizados a desenvolver uma vacina. A Sinovac trabalha com base em patógenos inertes e já tem um nome: "Coronavac". Embora não tenha sido testada, o laboratório está confiante pelo fato de que em 2009, superou seus concorrentes e se tornou o primeiro no mundo a lançar uma vacina contra a gripe suína H1N1.

No mundo ocidental, a Universidade de Oxford e a farmacêutica AstraZeneca anunciaram no final de abril um acordo para acelerar o desenvolvimento de uma vacina já em fase de testes contra o coronavírus de Wuhan. A expectativa é ter resultados preliminares dos estudos na metade de junho e, caso eles sejam positivos, produzir até 100 milhões de doses até o final do ano. A vacina foi batizada como ChAdOx1 n-Cov-19 e várias centenas de pessoas já receberam a versão experimental e que o desafio agora é ampliar a capacidade de produção para fornecer 100 milhões de doses até o final do ano assim que ela for aprovada pelos órgãos reguladores.

Da mesma forma, a farmacêutica americana *Pfizer* chamou a atenção do planeta no início de maio ao anunciar a produção de uma outra vacina que pode ser eficaz contra a COVID-19. A expectativa da empresa é que os primeiros resultados dos testes clínicos, que indicarão a real eficácia da imunização, sejam conhecidos entre o final de maio e o início de junho. Se tudo correr como esperado durante o trabalho clínico, esperamos que seja possível ter no mês de outubro vacinas prontas para uso emergencial, além de fabricar centenas de milhões de doses até o final desse ano. A velocidade acima do usual no desenvolvimento de uma possível imunização está associada a um novo tipo de tecnologia, baseada no chamado RNA mensageiro (mRNA). São vacinas desenvolvidas a partir do código genético do vírus e não, como é padrão, de uma versão inativada do vírus, diferentemente das vacinas convencionais - que levam meses ou anos. Esse projeto está sendo executado na Alemanha em parceria com a empresa alemã BioNTech – especialista no desenvolvimento de vacinas baseadas na tecnologia RNA mensageiro.

O laboratório americano Moderna anunciou (18/05) resultados preliminares positivos da primeira vacina contra a covid-19 que está sendo testada nos Estados Unidos. Ela foi capaz de gerar anticorpos contra o novo coronavírus em um pequeno grupo de voluntários saudáveis. Segundo a empresa, a vacina produziu uma resposta imune em oito voluntários que receberam duas doses da mRNA-1237 em março. Os pacientes criaram anticorpos em níveis semelhantes ao observado em infectados que se recuperam do coronavírus Sars-Cov-2, segundo uma nota divulgada pela empresa de biotecnologia. Os dados sugerem ainda que as pessoas que receberam doses mais altas podem ter níveis maiores de anticorpos.

Apesar da impressionante evolução das ciências, na verdade, pouco se sabe ainda sobre o SARS-CoV-2 em virtude do pouco tempo de convívio com esse desconhecido visitante (coronavírus de Wuhan) que tem apresentado uma expansão muito abrangente, comportamento e virulência instáveis em relação à geolocalização, estratificação sociocultural, faixa etária, portadores assintomáticos (que podem variar entre 30 a quase 80% numa determinada população), a pacientes com comorbidade (s), às mutações do próprio vírus e a outros ainda não conhecidos. Todos esses fatores estão diretamente relacionados à imunidade das pessoas, ou seja, a uma fórmula biológica, onde o grau de virulência em confronto com o padrão imunológico do hospedeiro resultará em uma determinada manifestação da doença (assintomática, leve, moderada, grave ou crítica). Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e a OMS, a maioria das pessoas (cerca de 80%) se recupera da doença sem precisar de tratamento especial, apenas com suas defesas imunológicas.

É como imaginar uma "situação metafórica" - numa competição de luta no Koto (ou shiaijo, local onde se luta Karatê) - "de um lado o desafiante" o coronavírus de Wuhan com suas mutações e respectivas virulências e "do outro o indivíduo" com seu perfil imunológico. Ou seja, enquanto não se tem uma vacina específica, o que vale mundialmente é a capacidade do organismo do indivíduo reagir à agressão do vírus. Tudo vai depender do padrão imunológico da pessoa. Cada indivíduo apresenta um sistema imunológico diferente. Algumas pessoas parecem nunca ter infecções, enquanto outras parecem estar doente o tempo todo. E é esse padrão imunológico que vai determinar a reação da COVID-19 no indivíduo.

Quando qualquer vírus entra no corpo de uma pessoa, duas linhas de defesa do sistema imunológico são ativadas. A primeira é inata, ou seja, a pessoa a tem desde que nasce e consiste principalmente de macrófagos - células devoradoras que se lançam às cegas contra qualquer invasor, o engolem e o desmembram. Ao mesmo tempo é ativada a segunda linha de defesa, a adaptativa - que é específica para cada patógeno. Nessa tropa de elite estão os anticorpos - proteínas que receberam um retrato falado do agressor (vírus), que é um fragmento da sequência do genoma chamado antígeno. Quando encontram esse fragmento, que pode ser uma das proteínas que recobrem o vírus, se ligam a ela e evitam assim que a partícula viral contagie outra célula e iniciam o processo para destruí-la.

Contra o coronavírus são produzidos primeiramente os anticorpos IgM (sigla de imunoglobulina M) que são os primeiros a chegar, mas também os menos específicos. Uma segunda onda chega com os anticorpos IgG (sigla de imunoglobulina G), cujo conhecimento e afinidade pelo vírus são maiores. "De acordo com os estudos publicados até agora, sabe-se que os IgM aparecem entre sete e 12 dias depois do surgimento dos primeiros sintomas da COVID-19, enquanto, os anticorpos IgG começam a ser detectáveis a partir do 14º dia".

A chave da imunidade pode estar em outro tipo de célula imunológica: os linfócitos T, outro componente da resposta imune adaptativa. Um linfócito pode identificar e destruir uma célula infectada, reconhecer o vírus e matá-lo, lembrar-se de uma ou várias de suas proteínas para que depois de meses, anos e inclusive até a vida inteira, possa voltar a identificá-lo e matá-lo. Por enquanto, as informações sobre os

linfócitos T na COVID-19 são praticamente inexistentes. Em geral, pode-se dizer que se foram gerados anticorpos IgG também foram criados linfócitos T contra o vírus. Estudar os linfócitos é complicado metodologicamente porque é necessário isolá-los do sangue e mantê-los vivos, confrontá-los com um antígeno do vírus, incubar a mistura e observar a resposta.

Algo semelhante acontece com os anticorpos. Detectá-los no sangue não significa que sejam protetores e que nem todos bloqueiam a entrada do vírus. Estudar se um anticorpo é neutralizante é algo complexo; é preciso de células infectadas com o vírus e trabalhar com o vírus vivo. Nesse sentido, os testes rápidos não valem muito, pois apenas indicam se há ou não anticorpos, não se são ativos e funcionais.

Existem observações preliminares de que o vírus pode atacar e desativar os linfócitos T. Um dos marcadores que pode indicar que um paciente desenvolverá a COVID-19 grave é a queda dos linfócitos. Esta doença é um desafio porque o vírus é capaz de inibir a resposta imune adaptativa. Por isso é importante usar com muito cuidado alguns tratamentos imunossupressores que podem piorar as coisas. Estudos imunológicos são essenciais para explicar se todos os infectados pelo coronavírus, inclusive os assintomáticos (estimativa que pode variar entre 30 a quase 80% dos casos, a depender da região), desenvolvem linfócitos de memória que dariam imunidade a longo prazo. No momento, com base em estudos com outros patógenos, a resposta é sim. Sabe-se que quando se aplica uma vacina a uma pessoa, ela não gera a doença, mas produz linfócitos T e geralmente, a resposta imune é mais forte e duradoura quanto mais grave for a infecção.

Juliano Froder (https://www.deviante.com.br/author/julianofroder/) exemplifica o padrão imunológico em duas diferentes situações:

"A primeira trata-se de uma mulher de 47 anos, de Wuhan que viajou para Austrália 11 dias antes de apresentar algum sintoma. Seus sintomas (letargia, dor de garganta, tosse seca, dor no peito, dificuldade de respirar e febre) começaram 4 dias antes de procurar o serviço médico em Melbourne. Além disso, ela não entrou em contato com ninguém do comércio de frutos do mar de Wuhan e nem com pessoas com caso de COVID-19. Ela ficou em isolamento no dia 11 e já no décimo terceiro dia não apresentava nenhuma sintomatologia. Ela apresentou um aumento significativo de anticorpos específicos para o vírus entre o dia 7 e o dia 20 da infecção. Nessa situação, portanto, foi um caso leve a moderado da infecção e o sistema imunológico da paciente conseguiu se sobressair e combater o vírus.

"A segunda situação está relacionada ao artigo publicado em 12 de março de 2020, onde foram analisados 452 pacientes com COVID-19 entre 10 de janeiro e 12 de fevereiro de 2020. Desses, 286 apresentaram uma infecção mais severa. Ou seja, tiveram problemas respiratórios graves, uma oxigenação menor que 93%, dentre outras características. A média de idade foi de 58 anos, além da maioria dos pacientes apresentar hipertensão e doenças cardiovasculares pré-existentes. Os sintomas mais comuns apresentados foram febre, respiração curta, expectoração, fadiga, tosse seca e mialgia (dor muscular).

Nos casos mais graves os linfócitos ficaram em menor quantidade, caracterizando uma linfopenia, diferente do que ocorreu no caso anterior. Lembrando que os linfócitos T, principalmente o T helper (CD4+) têm uma função essencial para mediar todo o sistema imune, e sem eles não se consegue defender de nenhum microrganismo. Ademais, uma célula que aumentou nesses casos foi o chamado neutrófilo, que é bastante utilizado pelo nosso organismo para combater bactérias e não vírus, além de fazer um "estrago" tecidual maior para o combate bacteriano. Nesses casos é como se o corpo, para eliminar a infecção viral, enviasse uma tropa especial, porém com as armas erradas, ou seja, em vez de utilizar um *sniper*, que tem uma maior precisão, utilizou um lança-foguetes. Desse modo, o alvo pode até ser eliminado, porém há uma destruição dos arredores, que no caso do paciente é o pulmão. Por consequência, há uma inflamação exacerbada no local (liberação de citocinas inflamatórias) e desse modo os casos ficam mais graves, levando até a morte do paciente. Por fim, concluiu-se que houve uma disfunção do sistema imunológico, principalmente relacionados aos linfócitos T, os quais têm um papel importante para que a doença não se agrave".

Relato de Kelly Servich, (https://www.sciencemag.org/news/2020/04/survivors-severe-covid-19-beating-virus-just-beginning):

"Os próximos meses serão cheios de expectativas sobre a disseminação, tratamentos e vacinas para o coronavírus de Wuhan. Mas também serão cheios de boas-vindas. Pacientes hospitalizados com a COVID-19 grave, alguns tendo passado semanas respirando com a ajuda de um ventilador mecânico, começarão a retomar suas vidas. Muitos provavelmente lidarão com os efeitos persistentes do vírus e dos tratamentos de emergência que lhes permitiram sobreviver. Os pacientes que passam muito tempo em uma unidade de terapia intensiva (UTI), independentemente da doença, também são propensos a um conjunto de problemas de saúde física, cognitiva e mental após deixar o hospital. O novo coronavírus pode colocar os sobreviventes de UTI em risco particular para alguns desses problemas. Como exemplo, um dos motivos é a lesão pulmonar excepcionalmente grave provocada por períodos prolongados de ventilação mecânica sob sedação profunda. Um paciente com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) causado por outras doenças pode contar com esse suporte de vida por 7 a 10 dias, mas alguns pacientes com a COVID-19 precisam de mais de 2 semanas. Muitos pacientes com COVID-19 que precisam de um ventilador nunca se recuperam. Embora as taxas de sobrevivência variem entre estudos e países, um relatório do Centro Nacional de Auditoria e Pesquisa de Cuidados Intensivos de Londres mostrou que 67% dos pacientes COVID-19 da Inglaterra, País de Gales e Irlanda do Norte que receberam "suporte respiratório avançado" morreram. Um estudo em um grupo menor de pacientes na China também mostrou que apenas 14% sobreviveram após usar um ventilador. Aqueles que sobrevivem a um longo período em um ventilador são propensos a atrofia e fraqueza muscular. Manter um paciente gravemente doente em movimento - levantando os braços e as pernas e, eventualmente, ajudando-os a sentar, levantar e andar - pode reduzir essa fraqueza e tirá-lo do ventilador mais rapidamente. Mas como o SARS-CoV-2 é tão infeccioso, que trazer especialistas em reabilitação para os quartos dos pacientes pode ser um desafio. Outro risco para pacientes hospitalizados é o delírio - um

estado de pensamento confuso que pode levar a comprometimentos cognitivos a longo prazo, como déficits de memória. O SARS-CoV-2 em si é parcialmente culpado pois existe a suspeita de que esse coronavírus, como os que causam a síndrome respiratória aguda grave (SARS) e a síndrome respiratória do Oriente Médio, possa se infiltrar diretamente e danificar o cérebro. A inflamação generalizada causada pelo vírus também pode limitar o fluxo sanguíneo para o cérebro e matar células cerebrais. Para piorar a situação, os médicos geralmente prescrevem medicamentos sedativos para suprimir a tosse violenta e ajudar os pacientes a tolerar a angústia e o desconforto de um tubo respiratório. Esses medicamentos podem aumentar o risco de delirium".

De um total de cinco milhões de infectados, mais de 1,8 milhão de pessoas se recuperaram da COVID-19 (cna.asia/covid19). Entretanto, a questão é: quando essa pandemia vai terminar?

Contam os mais velhos de *Palacios de la Sierra*, um povoado da província espanhola de Burgos, que durante a gripe de 1918 um pastor de cabras conhecido como *Sansané* levou seus cinco filhos para um monte onde deveriam permanecer escondidos de um mal que estava dizimando a cidadezinha. Aquele homem rural, numa Espanha tão diferente da atual, aplicou por conta própria uma política extrema de confinamento que, um século depois, continua sendo a principal ferramenta contra a grande pandemia. Como agora, aquelas crianças sobreviveram escondendo-se de qualquer um que se aproximasse, provavelmente se perguntando quando aquilo tudo terminaria e eles voltariam às suas vidas normais. Na época, como em grande parte das epidemias da história da humanidade, o distanciamento social foi um modo de reduzir os contágios. Quando um determinado número de pessoas já superou a doença e está imune a ela, o contágio fica mais difícil, e a enfermidade míngua. Historicamente, esse é o final das epidemias. Mas em outros casos o que acontece é que o vírus, conforme vai se adaptando e mudando, perde virulência". Esconder-se, como intuía Sansané, é uma forma de ganhar tempo. A história mostra que as epidemias ou inclusive as pandemias, por mais temíveis que pareçam, sempre acabam. Poderá ocorrer duas ondas da COVID-19, talvez três, mas em um ano a partir de agora, mesmo sem vacina, 40% a 50% da população mundial já terá sido infectada, o que dará lugar a que o vírus freie sua propagação. Entretanto, ficarão as sequelas na sociedade, a exemplo das pragas que os europeus levaram para a América e deixaram aquelas civilizações à beira do colapso, prontas para o ataque dos recém-chegados, caracterizando uma cicatriz psicológica do medo e seus efeitos sobre a confiança nos estranhos. "Pela caridade entram as pestes, dizia-se." Daniel Mediavilla (https://brasil.elpais.com/ciencia/2020-03-26/como-acabam-as-epidemias.html).

As pandemias têm dois tipos de fins: o fim médico, que ocorre quando as taxas de incidência e mortalidade despencam, a exemplo da China (quando a taxa de mortalidade calculada foi de 17% na primeira semana de janeiro, quando Wuhan estava em caos, mas apenas 0,7% no final de fevereiro) e o social, quando a epidemia do medo da doença desaparece, condição esta que envolve processos sociopolíticos.

Segundo o texto da jornalista científica americana do New York Times – Gina Bari Kolata – o fim de uma epidemia pode ocorrer não porque a doença foi vencida, mas porque as pessoas se cansaram de ter medo e aprenderam a conviver com a enfermidade. Se o povo não estiver preparado para lutar contra o medo e a ignorância de modo tão ativo e racional como se combate qualquer outra doença, é possível que o medo cause danos

terríveis a pessoas vulneráveis mesmo em lugares onde nenhum caso de infecção foi constatado durante um grande surto. Uma epidemia de medo tem consequências muito piores quando estão envolvidos também problemas de raça, privilégio e língua. A pandemia do coronavírus pode acabar socialmente antes de se extinguir do ponto de vista médico. As pessoas podem ficar tão cansadas das restrições que acabam por declarar a pandemia encerrada, mesmo com vírus persistindo na população e antes de uma vacina ou um tratamento eficaz serem encontrados. Talvez estejamos num momento em que as pessoas dizem 'basta, mereço retornar à minha vida normal.

É o que vem ocorrendo: em alguns estados governadores vêm abolindo as restrições, permitindo a abertura do comércio, desafiando alertas das autoridades de saúde pública que consideram prematura essa decisão. À medida que a catástrofe econômica por causa dos *lockdowns* (isolamento social com fechamento de região ou vias e proibição de deslocamentos de pessoas/carros) cresce, mais pessoas parecem estar dispostas a dizer "basta". Existe uma espécie de conflito. As autoridades de saúde pública têm um fim médico em vista, mas membros da sociedade veem um fim social. O desafio é que não haverá nenhuma vitória repentina. O fim da pandemia será um processo longo e difícil" (https://www.nytimes.com/es/2020/05/12/espanol/coronavirus-historia-pandemia.html).

"A maneira exata como a pandemia terminará dependerá, em parte, de futuros avanços na medicina. Também vai depender de como a humanidade se comportará nesse meio tempo. Se protegermos a nós mesmos e aos nossos entes queridos, a maioria de nós viverá. Se subestimar o vírus , ele nos encontrará. Até que uma vacina ou alguma outra medida protetora surja, os epidemiologistas concordam que não há como todas essas pessoas irem às ruas com segurança. Se elas voltarem à força, tudo parecerá calmo por cerca de três semanas. Então as salas de emergência estarão ocupadas novamente. A reabertura exige uma diminuição de casos em um período de 14 dias, um monitoramento de 90% dos contatos, uma parada nos contágios entre trabalhadores do setor de saúde, nos locais de recuperação para casos menores e muitos outros objetivos de difícil alcance. É preciso reabrir a torneira pouco a pouco, sem deixar jatos de água de uma só vez. É hora de reflexão e trabalho para que esse dia chegue o mais cedo possível. A realidade é que quanto mais pessoas imunes retornarem ao trabalho, mais a economia se recuperará.

A imunidade do indivíduo poderá se tornar uma vantagem social. Imagine um país dividido em duas classes de cidadãos: aqueles que se recuperaram da infecção por coronavírus e poderiam ser definidos como imunes ao vírus e aqueles que permanecem vulneráveis. Será uma situação arrepiante, previu David Nabarro, comissário especial da OMS para o COVID-19. Aqueles que tiverem anticorpos poderão viajar e trabalhar, e o restante será discriminado. De acordo com as previsões dos especialistas, quando as pessoas veem seus vizinhos imunes retomarem suas atividades - e, talvez, até aceitarem os empregos que perderam - não é difícil imaginar a enorme tentação de se juntar a eles através da autoinfecção. Cidadãos mais jovens, em particular, vão considerar que se arriscar doenças graves pode ser uma opção melhor do que o empobrecimento e o isolamento. Hoje, as pessoas com imunidade são muito solicitadas a doar sangue com anticorpos, assim como, algumas realizam trabalhos médicos arriscados sem medo de contaminação. O governo ou a iniciativa privada em breve terá que inventar uma maneira de certificar quem é realmente imune. Um teste de imunoglobulina G (IgG), que ocorre quando a imunidade é estabelecida, pode funcionar, sugeriu Daniel R. Lucey, especialista

em pandemia da Faculdade de Direito de Georgetown (EUA). Um exemplo, foi a indústria de filmes adultos da Califórnia que foi pioneira em uma ideia semelhante há uma década. Os atores usam um aplicativo de telefone celular para demonstrar que testaram negativo para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) nos últimos 14 dias, e os produtores verificam as informações em um site protegido por senha". **Donald McNeil Jr**. Repórter New York Time (https://www.nytimes.com/es/2020/04/21/espanol/ciencia-y-tecnologia/coronavirus-futuro.html).

Nessa linha de pensamento, a *Deutsche Welle* publicou que o Ministro da Saúde da Alemanha, Jens Spahn defende o "passaporte de imunidade" para a COVID-19. A ideia é que, por meio de um "passaporte de imunidade", pessoas que sobreviveram à doença causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, comprovem sua imunidade. Em teoria, o conceito permitiria que aqueles que testaram positivo para os anticorpos contra o coronavírus fossem isentos de restrições em suas atividades e viagens. No entanto, devido à oposição dos social-democratas, o projeto foi temporariamente suspenso. "Seria totalmente contraproducente recompensar aqueles que foram infectados porque não cumpriram as regras de distanciamento e punir aqueles que cuidam de si e dos outros", afirmou o secretário-geral do SPD, Lars Klingbeil, ao diário local *Neue Osnabrücker Zeitung*. Segundo ele, exatamente isso acontecerá "se um cartão de imunidade se tornar um ingresso gratuito para visitas a restaurantes, futebol ou eventos". Outros países já planejam tornar a entrada neles dependente de tal comprovação de imunidade.

Em meados de abril, a Organização Mundial da Saúde (OMS) afirmou ainda não haver certeza sobre imunidade após o contágio pelo coronavírus. Alguns dias depois, a organização desaconselhou o uso de "passaportes de imunidade" como estratégia para flexibilizar restrições impostas devido à pandemia do coronavírus. Não há "atualmente, nenhuma prova de que indivíduos recuperados da COVID-19 e portadores de anticorpos estejam protegidos de um segundo contágio", declarou a OMS. Nesta quarta-feira, a organização afirmou que o coronavírus Sars-Cov-2 talvez nunca seja erradicado, e as populações do mundo todo terão que aprender a conviver com ele. (https://www.dw.com/pt-br/ministro-da-sa%C3%BAde-alem%C3%A3o-defende-passaporte-de-imunidade-%C3%A0-covid-19/a-53433405).

Segundo James Costos - ex-embaixador dos EUA na Espanha e Andorra (El País, 07/05/2020), esses tempos da COVID-19 impactaram todos nós de maneira muito diferente. Eles já revelaram o bem extraordinário que existe na humanidade - a solidariedade, como também as perigosas falhas inerentes à sociedade. As lições aprendidas com nossos erros durante esta crise devem nortear as ações a serem tomadas a partir de agora e que moldarão o futuro do mundo à medida que a vida continue. Espera-se que as preciosas vidas perdidas, que os negócios fracassados, assim como, os postos de trabalhos obliterados, não sejam totalmente em vão. Enquanto lamentamos nossas perdas e oramos pelos milhões de pessoas em todo o mundo que sofrem com problemas de saúde e pelos efeitos econômicos desastrosos desse terrível vírus - muitos que poderiam ser evitáveis - devemos nos esforçar para estabelecer uma nova ordem mundial que melhor sirva e proteja nosso planeta. Para curar nossa sociedade, precisamos discernir conscientemente as lições positivas nessa situação trágica. Agora é a hora do mundo agir. Nunca ficou tão claro que a cooperação global e a boa vontade são essenciais para que o mundo sobreviva. Essa pandemia é um alerta à mudança de hábitos, um aviso

que inclui principalmente os gestores públicos, para que tenham consciência de que a saúde e a qualidade de vida das pessoas são muito mais importantes e prioritárias do que qualquer outro aspecto da vida. É desesperador perceber o quanto somos tão fortes e tão frágeis ao mesmo tempo e que, acima de tudo, por mais que não percebamos, estamos todos conectados, de uma maneira ou outra, pela casa comum, o planeta Terra.

Salvador, 21 de maio de 2020.

ANEXO I

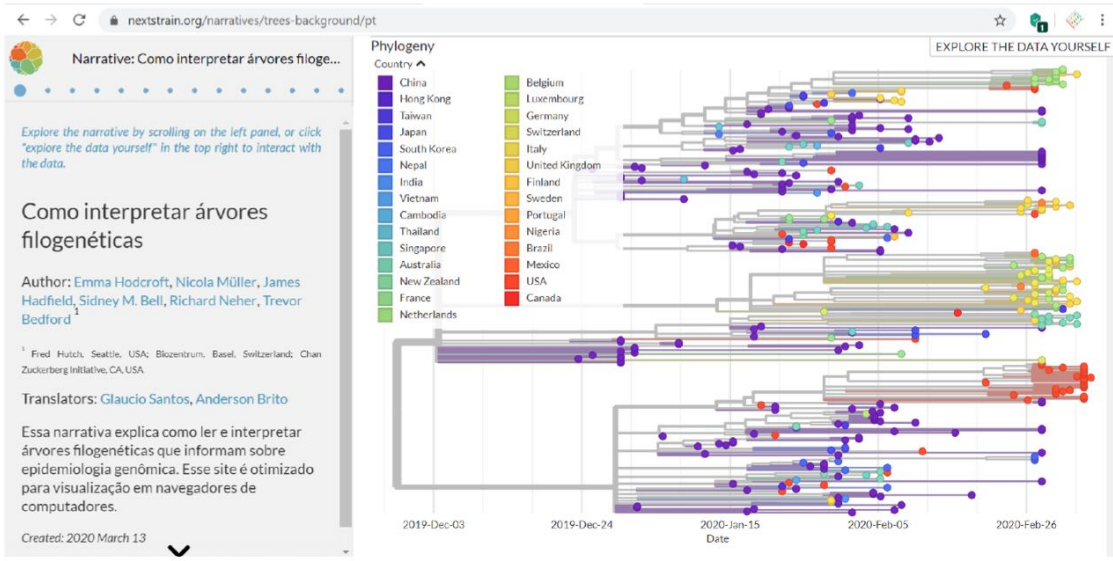
O *Nextstrain* (https://nextstrain.org/ncov/global) é um projeto de código aberto para análise, do potencial científico e de saúde pública, dos dados do genoma de patógenos. No caso da COVID-19, o serviço fornece uma visão continuamente atualizada dos dados mundialmente publicados e disponíveis, além de ser uma poderosa ferramenta analítica e de visualização para uso da comunidade científica. Seu objetivo é ajudar o entendimento epidemiológico e melhorar a resposta ao surto/epidemia/pandemia. A exemplo da análise genômica da dispersão da COVID-19 apresentada em 01 de maio:

"Analisamos 4442 genomas do vírus da COVID-19 que foram compartilhados publicamente. Ao comparar esses genomas virais uns com os outros, podemos caracterizar como a COVID-19 está se movendo ao redor do mundo e se espalhando localmente. No relatório dessa semana focamos na Europa Central e Leste Europeu, e reportamos que:

- Muitas introduções na Rússia;
- Surto heterogêneo em Moscou;
- Maior parte do surto de São Petersburgo ligada a uma única introdução, provavelmente da Europa Ocidental;
- Ampla mistura de casos na Turquia, após repetidas introduções relacionadas a viagens;
- Ao menos 5 cadeias de transmissão locais na República Tcheca, provavelmente devido a repetidas introduções da Europa Ocidental;
- Ao menos 11 introduções independentes na Polônia;
- Primeiras amostras da Hungria, Letônia, Polônia, Eslováquia e Eslovênia".

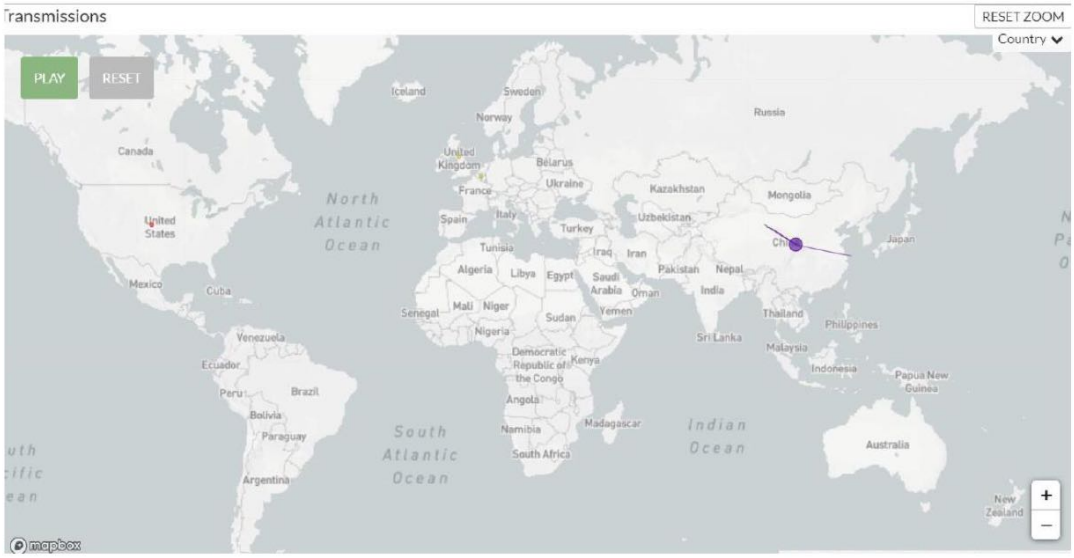
Nextstrain (https://nextstrain.org/ncov/global)

Árvores filogenéticas do novo coronavírus

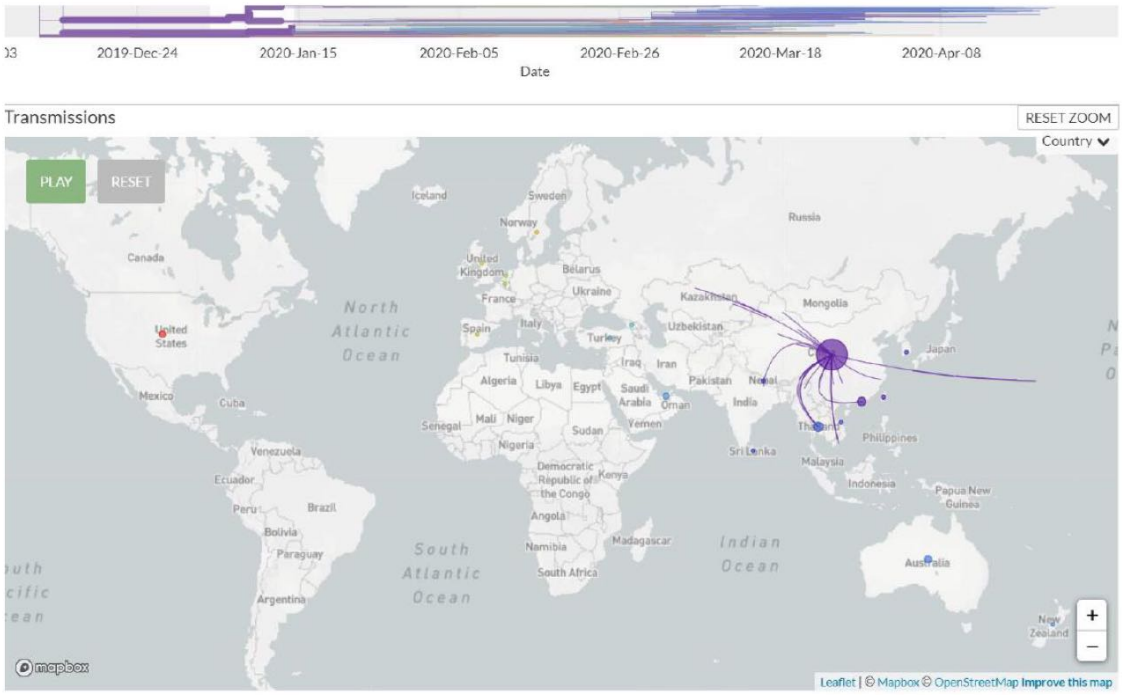


Início e dispersão do novo coronavírus

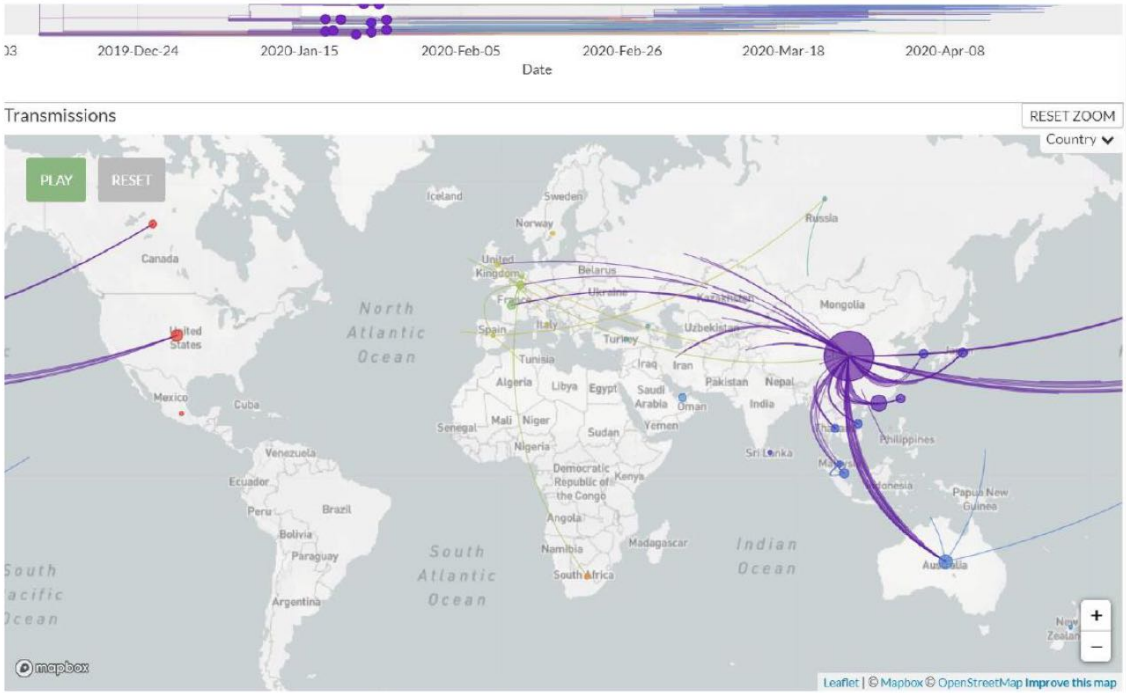




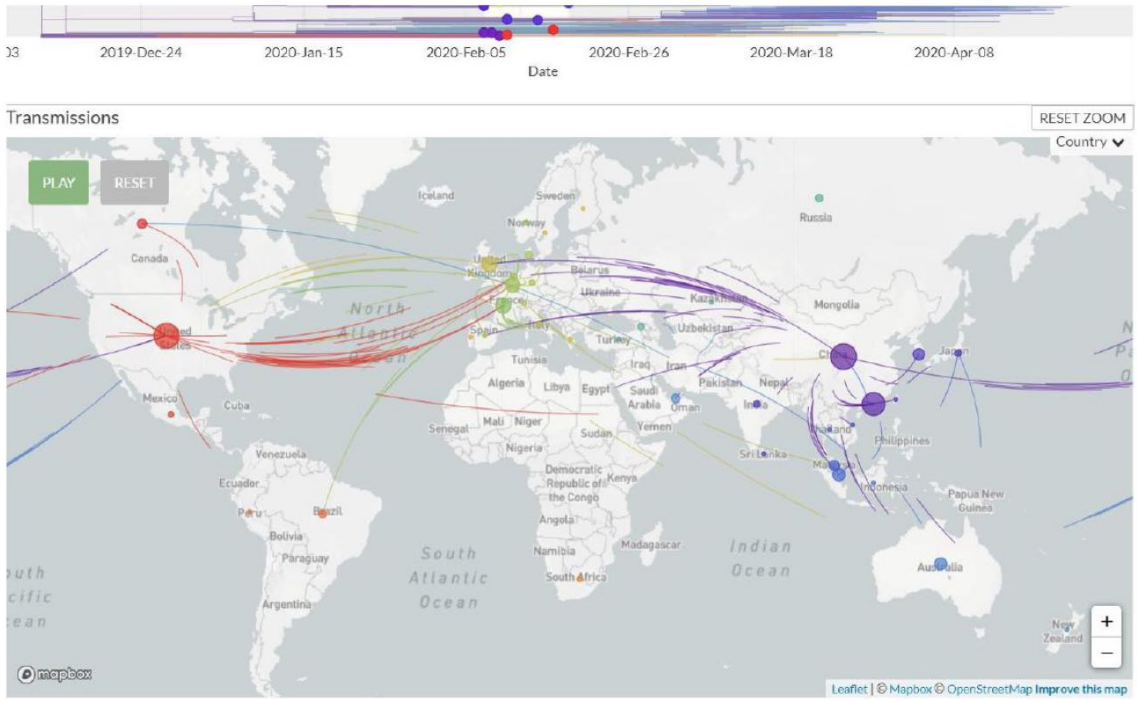
Alastramento na Ásia do novo coronavírus.



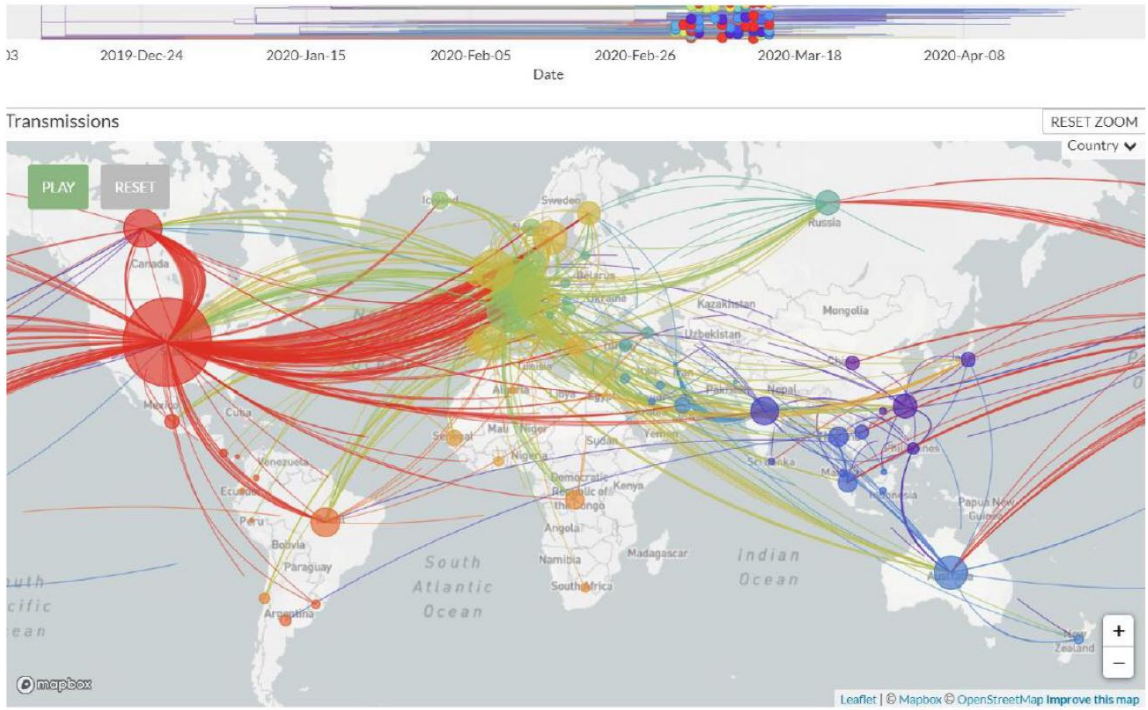
Alastramento para Austrália, Europa, África e América do Norte do novo coronavírus.



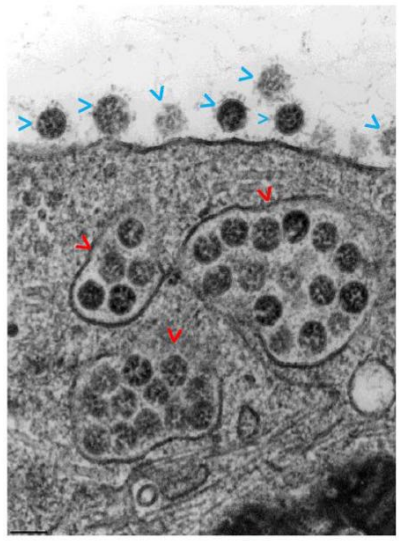
Alastramento para América do Sul (Brasil) do novo coronavírus.



Alastramento globalizado do novo coronavírus.



ANEXO II



COVID - 19

Coronavírus SARS (Coronavírus), intracelular (>) e na superfície das células (>).
Microscopia eletrônica, seção ultrafina.Bar = 100 nm.
Fonte: ***Hans R. Gelderblom, Freya Kaulbars***
Robert Kock Institut

FONTES CONSULTADAS

https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/nCoV.html

https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic

https://www.saolucascopacabana.com.br/noticias/surto-epidemia-pandemia-e-endemia-entenda-qual-e-a-diferenca-entre-eles/

https://pt.wikipedia.org/wiki/V%C3%ADrus

https://www.forp.usp.br/?p=6296

https://noticias.uol.com.br/ultimas-noticias/efe/2020/03/13/jornal-afirma-que-primeiro-contagio-da-covid-19-na-china-ocorreu-em-novembro.htm

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567134820301829

https://www.sobiologia.com.br/conteudos/Seresvivos/Ciencias/virus.php

https://outraspalavras.net/crise-civilizatoria/para-entender-em-profundidade-a-covid-19/

https://www.terra.com.br/noticias/ciencia/cientistas-descobrem-14-mutacoes-do-novo-coronavirus,ce99f91edf711d028e394f2944717e63m6w62ilg.html

https://www.bbc.com/portuguese/internacional-51742904

https://www.bbc.com/portuguese/internacional-52247892

https://www.em.com.br/app/noticia/internacional/2020/04/05/interna_internacional,1135872/as-tempestades-de-citocina-presentes-em-casos-graves-da-covid-19.shtml

https://www.sciencemag.org/news/2020/04/how-does-coronavirus-kill-clinicians-trace-ferocious-rampage-through-body-brain-toes#

https://www.thailandmedical.news/news/must-read-research-reveals-that-covid-19-attacks-hemoglobin-in-red-blood-cells,-rendering-it-incapable-of-transporting-oxygen--current-medical-protoco

https://pebmed.com.br/covid-19-estudos-em-corpos-de-pacientes-infectados-podem-ajudar-no-tratamento/

https://jovempan.com.br/noticias/brasil/tratamento-cloroquina-hospital-piaui-covid-19.html

https://www.focus.jor.br/protocolo-de-medica-piauiense-recupera-pacientes-com-coronavirus/

https://www.oitomeia.com.br/colunas/allisson-paixao/2020/05/14/protocolo-de-piauiense-que-estaria-ajudando-a-achatar-a-curva-do-coronavirus-enfrenta-resistencia-denuncia-medicos/

https://www.jhu.edu/

https://www.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6

https://www.unasus.gov.br/noticia/organizacao-mundial-de-saude-declara-pandemia-de-coronavirus

https://brasil.elpais.com/ciencia/2020-04-15/medicamentos-contra-o-coronavirus-muita-pesquisa-mas-pouca-ciencia-na-aplicacao.html

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7176266/

https://www.istoedinheiro.com.br/laboratorio-chines-produz-possivel-vacina-contra-o-coronavirus/

https://valor.globo.com/google/amp/mundo/noticia/2020/04/30/universidade-de-oxford-e-astrazeneca-firmam-acordo-para-acelerar-producao-de-vacina-contra-covid-19.ghtml

https://www.cnnbrasil.com.br/saude/2020/05/01/vacina-contra-covid-19-deve-ter-primeiros-resultados-ate-junho-diz-pfizer

https://pebmed.com.br/covid-19-transmissoes-por-assintomaticos-podem-responder-por-ate-60-do-total/

https://super.abril.com.br/saude/maioria-dos-casos-de-covid-19-pode-vir-de-pacientes-assintomaticos-sugere-estudo/

https://saude.ig.com.br/2020-04-03/pacientes-assintomaticos-de-covid-19-desenvolvem-sintomas.html

https://brasil.elpais.com/ciencia/2020-04-17/ciencia-tenta-responder-ao-maior-enigma-sobre-o-coronavirus-a-imunidade.html

https://www.thelancet.com/coronavirus

https://www.nau.ch/news/forschung/coronavirus-blutverdunner-soll-todeszahlen-reduzieren-65696054

https://english.elpais.com/spanish_news/2020-05-07/finding-truth-in-tragedy.html

https://www.sciencemag.org/news/2020/04/survivors-severe-covid-19-beating-virus-just-beginning

https://brasil.elpais.com/ciencia/2020-03-26/como-acabam-as-epidemias.html

https://www.dw.com/pt-br/teste-de-vacina-contra-covid-19-tem-resultado-positivo-nos-eua/a-53487822