

Faculdade Pernambucana de Saúde

Isabela Cristina Lima Aroeira

A PANDEMIA DA COVID-19:

Uma revisão narrativa acerca dos principais aspectos relacionados ao novo
coronavírus

Recife

2020

Isabela Cristina Lima Aroeira

A PANDEMIA DA COVID-19:

Uma revisão narrativa acerca dos principais aspectos relacionados ao novo
coronavírus

Trabalho de pesquisa
apresentado como requisito
obrigatório para obtenção do
título de Graduação em
Bacharelado de Medicina pela
Faculdade Pernambucana de
Saúde - FPS

Orientador: Prof. Dr. Edvaldo da Silva Souza

Recife

2020

ISABELA CRISTINA LIMA AROEIRA

A PANDEMIA DA COVID-19:

Uma revisão narrativa acerca dos principais aspectos relacionados ao novo
coronavírus

Trabalho de pesquisa
apresentado como requisito
obrigatório para obtenção do
título de Graduação em
Bacharelado de Medicina pela
Faculdade Pernambucana de
Saúde – FPS

Recife, 30 de outubro de 2020

BANCA EXAMINADORA

Dra. Ana Rodrigues Falbo

Dra. Cláudia Viana Henriques

Dra. Carla Leal

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| SUMÁRIO | 4 |
| RESUMO | 6 |
| INTRODUÇÃO | 6 |
| EPIDEMIOLOGIA..... | 8 |
| ETIOPATOGENIA..... | 9 |
| FISIOPATOLOGIA..... | 10 |
| FATORES DE RISCO | 12 |
| Diabetes | 12 |
| Obesidade:..... | 13 |
| Hipertensão Arterial Sistêmica..... | 14 |
| Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica..... | 15 |
| Idade..... | 15 |
| FORMAS DE TRANSMISSÃO | 16 |
| HISTÓRIA NATURAL | 18 |
| QUADRO CLÍNICO..... | 18 |
| Sintomas Cutâneos..... | 19 |
| Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo | 19 |
| Sintomatologia em grupos especiais..... | 21 |
| Manifestações Neurológicas | 21 |
| DIAGNÓSTICO | 22 |
| Reação em Cadeia da Polimerase por Transcriptase Reversa | 22 |
| Sorologia para SARS-CoV-2..... | 22 |
| Testes Rápidos..... | 23 |
| Exames laboratoriais..... | 24 |
| Exames de Imagem | 25 |
| TRATAMENTO..... | 25 |
| Manejo de casos leves | 26 |
| Manejo de casos moderados | 26 |
| Manejo de casos graves..... | 26 |
| Manejo em pacientes gestantes | 27 |
| Prevenção de Tromboembolismo | 27 |
| Corticosteroides..... | 28 |
| Antivirais, imunomoduladores e outras terapias adjuvantes | 28 |

| | |
|------------------------------------|----|
| COMPLICAÇÕES | 29 |
| Complicações Neurológicas..... | 29 |
| Pneumonias superpostas | 30 |
| Coagulopatias..... | 30 |
| Complicações Cardiovasculares..... | 31 |
| Lesão Renal Aguda..... | 32 |
| REFERÊNCIAS..... | 33 |

RESUMO

OBJETIVO: Realizar uma revisão narrativa acerca dos principais tópicos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos e diagnósticos da COVID-19.

MÉTODOS: Foram captados 47 Artigos nas bases de dados, sendo 45 artigos no PubMed e 2 artigos na SciELO. Utilizamos também os manuais de tratamento emitidos pela Organização Mundial de Saúde e Ministério da Saúde. Os dados acerca da quantidade de casos e óbitos cumulativos de 20 de out 2020 foram colhidos através dos censos diários emitidos pela Organização Mundial de Saúde e Secretária de Saúde do Estado de Pernambuco.

INTRODUÇÃO

A pandemia provocada pelo SARS-CoV-2 é o evento mais importante de saúde pública das últimas décadas, com mais de 40 milhões de casos contabilizados em todo o mundo até o final de outubro de 2020 e mais de um milhão de mortes. A infecção pelo SARS-CoV-2 gerou instabilidades no âmbito da economia, colapso do sistema de saúde, escassez de equipamentos de proteção individual, levando muitos países ao estado de calamidade pública, incluindo o Brasil. Desse modo, é imprescindível conhecer os principais aspectos clínicos, fisiopatológicos e epidemiológicos acerca da COVID-19 [1] [2].

Em 31 de dezembro de 2019, o centro chinês para controle e prevenção de doenças enviou uma equipe de resposta rápida a Wuhan, na China. As possíveis causas foram excluídas uma a uma, tais como influenza, gripe aviária, adenovirose, e as síndromes respiratórias agudas causadas pelo SARS-CoV e MERS-CoV. No dia 3 de janeiro, o governo chinês notificou a Organização Mundial de Saúde (OMS) sobre a nova epidemia. Inicialmente, o surto foi associado ao comércio de animais vivos no Mercado Atacadista de Frutos do mar da mesma cidade, no entanto 13 dos primeiros 41 casos confirmados não tinham histórico de contato com o mercado [1].

Uma semana depois, em 9 de janeiro de 2020, as autoridades chinesas comunicaram à OMS que o patógeno causador foi isolado e identificado como um novo tipo de coronavírus, sendo chamado de SARS-CoV-2. No dia 11 de janeiro de

2020, o primeiro óbito foi registrado na China. No dia 13 de janeiro, o Ministério da Saúde da Tailândia relatou um caso importado do novo coronavírus, o primeiro caso registrado fora da República Popular da China. O segundo caso fora da China foi notificado no Japão, no dia 16 de janeiro [2].

Em poucos dias, a doença tomou proporções mundiais, e com o aumento explosivo de casos confirmados, a OMS declarou esse surto como uma emergência de saúde pública de âmbito internacional em 30 de janeiro de 2020. Um estudo realizado no mês de janeiro, em Wuhan, detectou que nesse período, a epidemia dobrava de tamanho a cada 7,4 dias. O número básico de reprodução (R_0) era de 2,2, isso significa que cada pessoa infectada passava a doença para 2,2 pessoas em média. Em geral, uma epidemia tende a aumentar sempre que o R_0 for maior que 1 [3]. Apenas no dia 11 de fevereiro a OMS anunciou que a doença causada pelo novo coronavírus se chamaria COVID-19 [2]. E no dia 11 de março de 2020, a OMS declarou a COVID-19 uma pandemia [2].

No continente Americano, o primeiro caso foi registrado em Washington, nos Estados Unidos, em 21 de janeiro, correspondendo a um viajante de 30 anos que estava em Wuhan, de acordo com informações dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) [4]. Já na América Latina, o primeiro caso de coronavírus foi notificado no Brasil, em São Paulo, no dia 26 de fevereiro de 2020, segundo dados da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). Tratava-se de um homem de 61 anos de idade, recém chegado da Itália [5].

Em Pernambuco, os dois primeiros casos confirmados eram um casal de idosos, uma mulher de 66 anos e homem com 71 anos de idade com história de viagem recente para Itália, que em março era o país com mais casos do vírus no mundo. O casal retornou para o Brasil no dia 29 de fevereiro, dando entrada em um pronto socorro no dia 05 de março. Segundo informações da Secretária de Saúde de Pernambuco (SES- PE), os sintomas relatados pelo casal foram febre, tosse e falta de ar [6].

A primeira morte ocorrida em Pernambuco foi no dia 24 de março, segundo informações da SES-PE, tratava-se de um idoso de 85 anos de idade portador de diabetes e hipertensão, além de cardiopatia isquêmica. O idoso apresentou os primeiros sintomas no dia 18 de março, sendo internado dois dias depois. Ainda de acordo com a SES-PE, o paciente não tinha histórico de viagem para fora do País,

tratando-se de uma contaminação comunitária. A morte desse paciente correspondeu a 49ª confirmada no País, sendo a primeira no Nordeste [7].

O último boletim epidemiológico emitido pela OPAS, no dia 15 de setembro de 2020, determinou que o número cumulativo de casos confirmados relatados globalmente atingiu 29.155.581, incluindo 926.544 mortes. A distribuição de casos e óbitos segundo a OMS é a seguinte: A Região das Américas é responsável por 51% do total de casos confirmados e 55% do total de mortes, seguido pelo Sudeste Asiático, que assume 19% do total de casos e 10% do total de mortes; e a Região Europeia, que representa 17% do total de casos e 25% do total de mortes. Do final de agosto à metade de setembro, período que separa os últimos boletins epidemiológicos emitidos pela OPAS, todas as sub-regiões da América apresentaram um aumento relativo, tanto no número de casos, como no número de óbitos. O maior aumento de casos foi observado na América Central, com um aumento de 28% nos casos e aumento de 22% no número de mortes, seguido pela América do Sul, com um aumento de 26% nos casos e 23% nos óbitos [8].

Dados atuais da OMS, colhidos no dia 20 de outubro de 2020, informam que temos um total de 40.251.950 pessoas que já foram diagnosticadas com COVID-19 desde o início da pandemia, um total de 1.116.131 óbitos nesse mesmo período. No Brasil, 5.235.344 brasileiros já tiveram COVID-19, contabilizando um total de 153.905 mortes. No momento, o número básico de reprodução (R0) se encontra estabilizado há cerca de um mês, com valor de 0,93 [9]. Segundo a SES-PE, na presente data, Pernambuco totaliza 156.794 casos confirmados da doença, sendo 26.747 graves e 130.047 leves, que estão distribuídos por todos os 184 municípios pernambucanos, além do arquipélago de Fernando de Noronha, o estado totaliza 8.505 mortes pela doença [10].

EPIDEMIOLOGIA

Um estudo realizado a partir da análise dos primeiros 425 casos confirmados em Wuhan descreveu algumas características epidemiológicas da COVID-19. Os resultados evidenciaram que a idade média dos infectados foi de 59 anos e 56% pertenciam ao gênero masculino [3].

Em relação à Gravidade da infecção causada pelo novo coronavírus, o CDC da China registrou, até 11 de fevereiro de 2020, 44.672 casos, sendo 80,9% casos leves

ou moderados, 13,8% casos graves, e 4,7% casos críticos. A taxa geral de mortalidade foi 2,3%, e 81% das mortes ocorreram em pacientes acima de 60 anos de idade. Nos casos críticos, essa taxa foi de 49% [15].

Comparado com mais de 10% de mortalidade do SARS-CoV e com cerca de 35% de mortalidade do MERS-CoV., o SARS-Cov-2 apresenta uma taxa de mortalidade mais baixa, mas parece ter maior potencial de transmissibilidade. Assim que a infecção se estabilizar, a taxa de mortalidade pode ser ainda mais baixa no cenário mundial [1].

ETIOPATOGENIA

Os Coronavírus pertencem à ordem *Nidovirales* e à família *coronaviridae*. São vírus com uma única fita de RNA, um nucleocapsídeo e um invólucro protéico. Esta é uma família de vírus zoonóticos que causam infecções respiratórias, os quais foram isolados pela primeira vez em 1937 e descritos como coronavírus em 1965, em decorrência da presença de inúmeras espículas em sua superfície, que faz lembrar uma coroa. Os tipos de coronavírus conhecidos até o momento são: alfa-coronavírus-HCoV-229E e alfa-coronavírus-HCoV-NL63, beta-coronavírus-HCoV-OC43 e beta-coronavírus-HCoV-HKU1, SARS-CoV, o causador da síndrome respiratória aguda grave, MERS-CoV, causador da síndrome respiratória do Oriente Médio, e o SARS-CoV-2, vírus causador da COVID-19 [11].

Até o presente momento, a origem do SARS-CoV-2 permanece indeterminada, no entanto os chineses especularam que uma espécie de morcego local, o *Rhinolophus affinis*, conhecida como morcego crisântemo, poderia ser a possível origem do SARS-CoV-2. Tal hipótese baseou-se numa análise bioinformática que revelou que a sequência homologada entre SARS-CoV-2 e um vírus transmitido por tal espécie de morcego, o Bat-CoV- RaTG13, foi de 96% [1].

Investigações posteriores identificaram que o pangolim, um mamífero asiático, também poderia ser um potencial hospedeiro intermediário, porque a proteína S1 do vírus Pangolin-CoV é praticamente idêntica à proteína S do SARS-CoV-2. Por outro lado, a similaridade genômica entre SARS-CoV-2 e Pangolin-CoV é menor em comparação ao Bat-CoV-RaTG13. Esses achados sugerem que mais estudos são necessários para rastrear hospedeiros do novo coronavírus. Inicialmente, acreditava-

se que a COVID-19 era de transmissão zoonótica exclusiva, no entanto, mais tarde o vírus demonstrou ser capaz de se disseminar de pessoa para pessoa [1].

FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia da COVID-19 permanece parcialmente obscura e isso reflete a ausência de tratamentos eficazes até o presente momento. Estudos demonstraram que a infecção pelo SARS-CoV-2 está associada a microtrombozes, endotelite e a um processo de angiogênese numa intensidade não observada em outras infecções virais ou pneumonias intersticiais de semelhante gravidade [12].

O principal mecanismo de acesso do SARS-CoV-2 ao meio intracelular se dá pela interação de sua glicoproteína de superfície, a proteína *spike* ou proteína S, com a glicoproteína humana, a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2). A glicoproteína S, presente na superfície do SARS-CoV-2, se liga ao receptor da ECA-2 através da clivagem realizada pela serina-protease-transmembrana-tipo-2 (TMPRSS2). Uma das funções da proteína ECA-2 é converter a angiotensina I em angiotensina 1-9 e angiotensina II em angiotensina 1-7. As angiotensinas 1-9 e 1-7 apresentam efeitos vasodilatadores e anti-inflamatórios, antagonizando assim, os efeitos clássicos hipertensivos e inflamatórios da angiotensina II [12]. Vale ressaltar que a atividade da angiotensina 1-7 no organismo possui repercussões bastante positivas, tais como proteção contra hipertrofia e remodelação cardíaca, redução da área infartada e isquemiada, inibição da angiogênese e efeito antitrombogênico. Nos pulmões, promove melhor oxigenação e redução da fibrose pulmonar. O efeito fisiológico da angiotensina 1-7 melhora também a sinalização da insulina, prevenindo complicações macro e microvasculares comuns na diabetes [17].

Após a entrada do SARS-CoV-2 nas células, ocorre intensa replicação viral com posterior morte celular e liberação de novos vírus. Desse modo, a infecção pelo SARS-CoV-2 resulta em morte maciça de células que possuem receptores ECA-2, o que gera redução intensa da atividade da ECA-2 circulante. Com isso, há um predomínio da atividade da angiotensina II sobre as angiotensinas 1-7 e 1-9. É válido destacar que durante a infecção pelo SARS-CoV-2, a angiotensina II, além de seus efeitos clássicos, se associa à ativação da cascata de coagulação pela via extrínseca. Essa ativação ocorre através da precipitação de uma resposta trombogênica endotelial e do aumento da expressão do fator tecidual /tissular (FT) associado à

inibição da fibrinólise. A redução da atividade do plasminogênio a partir do aumento do inibidor-1-do-ativador-do-plasminogênio (PAI-1) e diminuição do ativador-do-plasminogênio-tecidual (tPA) é o principal mecanismo anti-fibrinolítico. A alta expressão de ECA-2 nos pulmões e nos rins justifica as síndromes de acometimento agudo mais comuns, desconforto respiratório agudo e insuficiência renal aguda [12].

A presença do patógeno na luz do vaso, associada a uma resposta imunológica exacerbada, é capaz de causar intensa lesão endotelial com produção maciça de citocinas inflamatórias e endotoxinas por macrófagos alveolares e polimorfonucleares. Tal mecanismo é capaz de desencadear uma resposta trombogênica através da agregação plaquetária e da ativação da cascata de coagulação pela via do fator XII, a via íntinseca. Associado a isso, os polimorfonucleares envolvidos nesse processo estimulam a formação de redes extracelulares de neutrófilos, resultando na inibição de alguns anticoagulantes endógenos, como a antitrombina, a trombomodulina, a proteína C e seu cofator, a proteína S. A esse mecanismo, em que uma resposta inflamatória intensa desencadeia mecanismos trombogênicos, dá-se o nome de “imunotrombose” [12].

Além de todos coadjuvantes participantes do processo trombogênico, vale ressaltar o papel do sistema complemento (SC) em pacientes graves com COVID-19. O SC está envolvido na inflamação e na coagulação quando quantidades suficientes do fator XII são ativadas, o que pode levar à ativação da coagulação intrínseca, com consequente ativação da trombina e formação de fibrina. Outra função do fator XII é atuar como fator de crescimento, promovendo a angiogênese e reparo tecidual, mas em condições de hiper-regulação está associado à intensa proliferação de fibroblastos pulmonares, o que leva à fibrose pulmonar extensa [13].

A ativação da cascata de coagulação por múltiplas vias associada à inibição da fibrinólise e à redução de anticoagulantes endógenos gera, na COVID-19, um desequilíbrio do balanço hemostático, que na fase inicial, se caracteriza por um estado de hipercoagulabilidade, e consequentes microtromboses, as quais foram amplamente relatadas em autópsias pulmonares. Os altos níveis de D-dímero e a grande taxa de complicações tromboembólicas relatadas em boa parte dos pacientes graves testemunham os mecanismos de hiperativação da coagulação [13].

Resumidamente, podemos agrupar os efeitos dos eventos descritos em quatro mecanismos trombogênicos: (1) ativação da cascata da coagulação, tanto pela via

extrínseca, quanto pela via intrínseca; (2) agregação plaquetária; (3) inibição de anticoagulantes endógenos; (4) inibição do sistema fibrinolítico [12].

FATORES DE RISCO

Um estudo realizado com 1590 pacientes chineses, conhecido como estudo de Guan, relata que 25,1% dos casos confirmados possuem pelo menos uma comorbidade. As comorbidades mais comuns incluem hipertensão arterial sistêmica (16,9%), diabetes (8,2%) e doenças cardiovasculares (3,7%) [14]. Em outro estudo, hipertensão (39,7%), doenças cardiovasculares (22,7%) e diabetes (19,7%) foram as doenças subjacentes mais comuns entre 1023 óbitos [15].

Uma revisão sistemática realizada com 17 artigos publicados relata que as comorbidades mais comumente observadas em pacientes falecidos por COVID-19 eram hipertensão (53,2%), doenças cardiovasculares e cerebrovasculares (42,0%) e diabetes (37,8%). Outras comorbidades, como doenças hepáticas e neurológicas, provavelmente não estavam associadas à mortalidade, dada a baixa prevalência observada [16].

Uma pesquisa realizada com 1524 pessoas mostrou que pacientes portadores de neoplasia ativa possuem um risco duas vezes maior de adquirir COVID-19 comparado à população geral [1]. Outras populações de alto risco incluem indivíduos imunossuprimidos, tais como transplantados, usuários crônicos de corticosteroides e portadores de HIV. Valores crescentes de D dímero, proteína C reativa, temperatura corporal, bem como altas pontuações no *score* SOFA também apresentaram consistência como preditores para a gravidade de COVID-19 [16].

A análise de alguns estudos, nos permitiu concluir que os principais fatores de risco associados ao mau prognóstico na COVID-19 são:

Diabetes

Agrupamos três mecanismos fisiopatológicos que explicam porque pacientes diabéticos possuem prognóstico mais sombrio quando infectados pelo SARS-CoV-2. O primeiro mecanismo está relacionado a uma desregulação da ECA-2. O segundo e terceiro fator fisiopatológico importantes estão relacionados ao grau de disfunção hepática e processo inflamatório crônico próprio da doença. Deve-se lembrar que a diabetes foi anteriormente associada à evolução grave de várias doenças virais

respiratórias, isso pode ser explicado pelos efeitos imunossupressores da hiperglicemia [16].

No geral, em pacientes diabéticos de longa data, a ECA-2 está subregulada e essa deficiência é intimamente relacionada a complicações evolutivas da doença, como a nefropatia diabética, além de estar associada ao aumento do estresse oxidativo no pâncreas, contribuindo para diminuição da secreção de insulina e aumento da resistência periférica à insulina. Inclusive alguns experimentos com camundongos demonstraram que um aumento na expressão da ECA-2 pode melhorar a função endócrina do pâncreas [17].

É sabido que durante a infecção pelo SARS-CoV-2 ocorre destruição maciça de células portadoras de ECA-2, o que associado com a baixa disponibilidade de ECA-2 inerente à diabetes precipita múltiplas complicações e diminui ainda mais a disponibilidade de angiotensina 1-7 e 1-9 e aumenta a atividade da angiotensina II [17].

Obesidade:

Em 2009, com a pandemia do H1N1, a obesidade foi reportada, pela primeira vez, como fator de risco independente para aumento da severidade do vírus da Influenza. Atualmente, um número cada vez maior de estudos relaciona a obesidade à evolução mais grave pela COVID-19. Dados de um estudo francês constatou que o risco de ventilação mecânica invasiva é 7 vezes maior em um paciente com IMC > 35 kg/m² comparado a um paciente com IMC < 25 kg/m², ambos com COVID-19. Outro estudo realizado em pacientes infectados pelo novo coronavírus concluiu que indivíduos com IMC entre 30-34 kg/m² tinham 1,8 vezes mais probabilidade de serem internados em uma unidade de cuidados intensivos, assim como indivíduos com IMC > 35 kg/m² tinham 3,6 vezes mais esse risco, comparado a indivíduos com IMC normal ou sobrepeso [18].

A obesidade está associada a uma série de riscos cardiovasculares, bem como ao surgimento de desequilíbrio renal precoce. Pacientes obesos possuem comprometimento imunológico devido ao atraso na primeira linha de defesa, especialmente de células natural-killer e linfócitos TCD8+, bem como alterações na liberação de TNF-alfa, INF-gama e menor proliferação de leucócitos. Além disso, deve-se lembrar que a obesidade é um fator de risco relevante para a trombose, o que somado ao comportamento trombogênico da COVID-19, predispõe mais facilmente a

complicações tromboembólicas. Do ponto de vista respiratório, indivíduos obesos possuem volume expiratório forçado e capacidade vital forçada diminuídos, agravando a síndrome respiratória aguda associada à COVID-19 [18].

Hipertensão Arterial Sistêmica

Como já foi dito, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) era a comorbidade mais frequente nos pacientes contaminados pelo SARS-CoV-2 no estudo de Guan, correspondendo a 16,9 % [14]. Também já citamos que os pacientes hipertensos correspondiam a 39,7% de 1023 óbitos por COVID-19 em um outro estudo [15]. Ainda não está clara a associação entre a HAS e a COVID-19. Não se sabe se a pressão arterial não controlada é um fator de risco para contrair COVID-19 ou se é um fator de risco para evolução grave da doença, ou ainda se a pressão arterial controlada é ou não um fator de risco menor. No entanto, várias organizações já alertaram que o controle da pressão arterial atua como um fator importante na redução da carga viral num indivíduo infectado, embora não reduza a suscetibilidade à infecção pelo SARS-CoV-2 [19].

O fato da hipertensão e outras doenças cardiovasculares serem frequentemente tratadas com inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA), e sabendo que o SARS-CoV-2 liga-se à ECA-2 para entrar nas células, levantou questões sobre o risco-benefício da manutenção dessas medicações em pacientes que faziam uso prévio após o surgimento da pandemia. Também foi levantado o questionamento de quais riscos possíveis os pacientes com tratamento à base de IECA ou BRA estariam suscetíveis: vulnerabilidade à infecção pelo SARS-CoV-2 ou desfecho negativo [19] [20].

Tem sido demonstrado que os IECA e os BRA aumentam a ECA-2, o que teoricamente poderia aumentar o acesso e as manifestações do SARS-CoV-2 no pulmão, conduzindo assim a um maior grau de dano pulmonar. No entanto, estudos provaram exatamente o oposto. Foi demonstrado que a ECA-2 protege contra lesões pulmonares a partir transformação a angiotensina II em angiotensina 1-7 [20].

O tratamento com esses fármacos pode realmente contribuir para reduzir a inflamação sistêmica, principalmente no pulmão, coração e rins. O mecanismo de ação baseia-se na redução da formação de angiotensina II, pelos IECA; e antagonização à ação da angiotensina II pelo bloqueio dos receptores AT-1 da angiotensina, pelos BRA. Associado a isso, ambos agentes levam a uma menor

disponibilidade do receptor de ECA-2 plasmática para o SARS-CoV-2 entrar nas células, diminuindo também o excesso de aldosterona e, conseqüentemente, a pressão arterial [19] [20].

O tratamento anti-hipertensivo com IECA e BRA pode diminuir o potencial de desenvolvimento de síndrome do desconforto respiratório agudo, miocardite ou lesão renal aguda em pacientes com COVID-19. Desse modo, recomenda-se que pacientes que faziam uso prévio de tais medicações, não devem interromper o tratamento [19].

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

Uma meta-análise identificou um risco 5,9 vezes maior de evolução mórbida em indivíduos portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) infectados pelo SARS-CoV-2 em comparação com a população comum [14]. Um artigo publicado recentemente investigou a expressão da ECA-2 no trato inferior de pacientes com DPOC. Os autores relataram que pacientes com DPOC apresentam aumento da expressão gênica de ECA-2 nas vias aéreas em comparação com indivíduos controle, além de que a ECA-2 se relacionava inversamente proporcional ao volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF 1). Portanto, esses achados reforçam a ideia de um risco maior para SARS-CoV -2 em indivíduos com DPOC [21].

A maioria dos pacientes com DPOC tem uma longa história de tabagismo, exposição a outras partículas ou gases nocivos capazes de prejudicar as defesas pulmonares mesmo após anos sem exposição. Além disso, a DPOC é caracterizada por uma disfunção imunológica contínua, conseqüentemente, uma maior suscetibilidade a infecções respiratórias virais foi relatado na DPOC, muitas vezes, agravadas por coinfeções bacterianas. De fato, 20 a 30% dos pacientes com DPOC hospitalizados por exacerbações apresentam coinfeções por vírus ou bactérias, e essas coinfeções aumentam a gravidade das exacerbações. Portanto, pode-se inferir que os pacientes com DPOC e COVID-19 têm maior risco de desenvolver uma pneumonia mais grave [22].

Idade

A idade maior que 50 anos e algumas comorbidades, tais como hipertensão, diabetes, pneumopatias e obesidade constituem os fatores de risco mais importantes para a gravidade da COVID-19. Dados da OMS relatam uma taxa bruta de mortalidade

de 22% em pacientes chineses com idade acima de 80 anos, muito maior do que a mortalidade geral no mesmo país (3,8%), concluído a partir de 55.924 casos positivos para COVID-19 [16]. Um estudo realizado na china relata que a proporção de pacientes falecidos com 60-69 anos foi significativamente menor do que a de pacientes sobreviventes ($p < 0,001$), enquanto a proporção de pacientes falecidos com 80 anos ou mais foi significativamente maior do que a de pacientes sobreviventes ($p = 0,014$) [15].

FORMAS DE TRANSMISSÃO

Embora gotículas respiratórias e contato direto sejam as principais formas de transmissão, outras formas possíveis de transmissão têm sido estudadas. O Contato próximo com indivíduos sintomáticos constitui o maior fator de risco para transmissão extensiva. Algumas formas de propagação incluem:

Gotas respiratórias - OSARS-CoV-2 é transmitido principalmente via gotículas respiratórias através da fala, tosse ou espirro [1].

Contato indireto - Ocorre quando gotículas contendo SARS-CoV-2 pousam nas superfícies e em objetos inanimados. O vírus é transferido da superfície para as mucosas, tais como boca, nariz ou olhos, através das mãos contaminadas. Verificou-se que o vírus é mais estável no plástico e no aço inoxidável, nos quais pode permanecer vivo até 72 horas. Estudos estimaram que o SARS-CoV-2 pode sobreviver até 5 dias a uma temperatura de 20 °C e a uma umidade de 40% - 50% e que sobrevive menos de 48h em ar seco. É de se esperar que o ambiente hospitalar seja um dos ambientes potencialmente contaminados, no entanto, embora o RNA viral tenha sido detectado em superfícies e amostras de ar em vários ambientes hospitalares, nenhum vírus foi cultivado a partir dessas amostras, indicando que a deposição pode refletir um RNA viral não viável [23].

Transmissão por aerossóis - Em um ambiente fechado e com pouca ventilação, os aerossóis podem permanecer no ar por 24 a 48 horas, podendo se espalhar por dezenas de metros [24]. Alguns procedimentos geradores de aerossóis são: Intubação e extubação, traqueostomia, ventilação manual, aspiração aberta, manobras de reanimação, ventilação não invasiva, fisioterapia respiratória, inserção de tubo nasogástrico, broncoscopia, oxigenioterapia de alto fluxo por cateter nasal,

indução de escarro, procedimentos odontológicos, nebulização, coleta de *swab* nasofaríngeo ou orofaríngeo [25].

Transmissão ocular - Em pacientes com manifestações oculares há evidências de que o vírus pode se apresentar nas lágrimas, com base na detecção de SARS-CoV-2 em amostras de *swab* conjuntival por meio da reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR). O vírus pode, portanto, ser transmitido da superfície ocular para um novo hospedeiro por meio do contato com a mucosa ocular, lágrimas ou fômites subsequentes [26].

Transmissão fecal-oral - Foi relatada pela primeira vez em um caso nos EUA. Estudos subsequentes detectaram SARS-CoV-2 nas fezes e nos *swabs* anais de pacientes com COVID-19. Além disso, cerca de 23,3% dos pacientes com COVID-19 apresentaram SARS-CoV-2 nas fezes, mesmo após a negatificação do RNA viral no trato respiratório. O SARS-CoV-2 também foi detectado nos epitélios gástrico, duodenal e retal [1] [27].

Transmissão Vertical: Foi relatada a transmissão transplacentária da COVID-19 durante o último trimestre da gestação. Foi comprovado que o SARS-CoV-2 causa viremia materna, infecção e inflamação placentária, demonstradas por exame histológico, imuno-histoquímica e carga viral elevada, levando à viremia neonatal [28]. Uma revisão sistemática rápida, realizada com 30 neonatos diagnosticados com COVID-19, concluiu que 33,3% evoluíram de forma assintomática, enquanto 66,7% apresentaram sintomas. Não foi observado óbito. Os sintomas mais frequentes foram: febre (60%), taquipneia ou dispneia (60%), coriza (30%) e alteração hemodinâmica (30%). A presença de infiltrado na radiografia de tórax ocorreu em 70% dos recém-nascidos; desses, cinco não apresentavam taquipneia ou dispneia [29].

Não há evidências da presença do SARS-CoV-2 no leite materno, desse modo recomenda-se a manutenção do aleitamento para todas as mães infectadas, considerando o benefício do aleitamento e a ausência, até o momento, de evidências de transmissão da COVID-19 por essa via [28].

Transmissão pré-sintomática: Existe a possibilidade de transmissão durante o período de incubação, cerca de 1 a 3 dias antes do início dos sintomas. Tal forma de transmissão ocorre principalmente por gotículas infecciosas ou pelo contato direto ou indireto com fluídos infectados [30].

HISTÓRIA NATURAL

Um estudo realizado na China, no período inicial da pandemia, evidenciou que o período médio de incubação do SARS-CoV-2 foi de aproximadamente 5 dias, podendo variar de 2 a 14 dias. O mesmo estudo revelou que tempo médio desde o início da doença até a internação hospitalar foi estimado em 3,3 dias entre os casos vivos, e 6,5 dias entre os óbitos. O tempo médio entre o início da doença e o óbito foi de 15 dias, e desde a internação até morte foi de 8,8 dias [31].

A duração mediana do derramamento viral, definida como o intervalo entre o primeiro e o último *swab* nasofaríngeo positivos, nos indivíduos assintomáticos, foi de 19 dias, possuindo uma variação de 6 a 45 dias. Já nos indivíduos com sintomas leves, a duração mediana do derramamento viral foi de 14 dias. O grupo assintomático teve uma duração significativamente maior de derramamento viral do que o grupo sintomático, no entanto, vale ressaltar que o derramamento mensurável de vírus não equivale à infecciosidade viral, sendo necessária determinar a carga viral respiratória de SARS-CoV-2 [16] [31].

QUADRO CLÍNICO

Com o surgimento da pandemia causada pelo novo coronavírus, médicos de todo o mundo enfrentaram o imenso desafio de reconhecer as características clínicas de uma doença até então desconhecida. É fato que estamos em processo de conhecimento e reconhecimento dessa nova patologia, muitas das manifestações, complicações e formas da doença só poderão ser estudadas com a evolução dos casos atuais. No entanto, graças aos múltiplos estudos realizados, pode-se nortear a abordagem e a conduta médica através das manifestações clínicas típicas e exames complementares disponíveis. Antes de tudo, é necessário sublinharmos que a grande maioria desses dados provém de estudos em pacientes hospitalizados e em unidades de terapia intensiva, havendo poucos relatos de casos leves e não admitidos. Desse modo, existe uma escassez de informações sobre a presença e significância epidemiológica da infecção sintomática leve e assintomática da COVID-19 [32][33].

O quadro clínico da COVID-19 é bem amplo e os sintomas são bastante inespecíficos, podendo variar de acometimento assintomático a quadros extremamente graves. Indivíduos assintomáticos exibiram níveis mais baixos de

citocinas pró e anti-inflamatórias, o que sugere que indivíduos assintomáticos evoluem com uma resposta imunológica mais fraca à infecção por SARS-CoV-2 [32].

Febre e tosse são os sintomas clínicos mais relatados. A febre é relatada como o sintoma mais frequente em vários estudos, variando a prevalência entre 76,5% e 98,6%. A febre do COVID-19 tende a permanecer por vários dias, principalmente quando a doença progride em direção a estágios mais graves e o faz apesar de qualquer antibioticoterapia até resolução ou complicações. A febre pode ou não estar associada à tosse. Inicialmente a tosse é, na maioria dos indivíduos, seca, evoluindo para tosse produtiva em 50%-70% dos casos, o que pode estar associado à progressão da doença ou suprainfecção bacteriana. Dispneia ocorre em 30%-60% dos casos. Febre e tosse quase sempre ocorrem ao mesmo tempo, enquanto a dispneia geralmente começa cerca de 5 a 7 dias depois [32][33].

Outros sintomas frequentes são: mialgia (31%) e fadiga (38%). Sinais e sintomas menos comuns incluem: cefaleia (8%), diarreia (6,3%), náuseas e vômitos (5,0%). Sintomas de infecção do trato respiratório superior (ITR superior), como congestão nasal ou rinorreia (4,8 e 4%, respectivamente). Outros sinais de ITR superior raramente observados são: amigdalite (2,1%) e linfonomegalia (0,2%). Em casos graves, a COVID-19 pode apresentar pneumonia, dispneia e/ou hipoxemia, ocorrendo, na maioria das vezes, uma semana após o início infecção [33].

Sintomas Cutâneos

Um estudo realizado na Espanha, com 375 pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19, identificou seis sintomas mais comuns de pele. Esses sintomas são lesões semelhantes à "frieira", vesículas, pápulas, lesões urticariformes, livedo e necrose. Esses sintomas estão associados a diferentes graus de gravidade da infecção por COVID-19, desde doença menos grave nas lesões semelhantes à "frieira", até a mais grave em pacientes com livedo [34].

Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

A incidência relatada de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) em pacientes diagnosticados com COVID-19 é de 15,6% - 31%, comparado à lesão miocárdica de 7,2% - 17 % e lesão renal aguda de 2,9% - 15%. A síndrome do desconforto respiratório agudo ocorre como resultado de uma resposta inflamatória sistêmica exacerbada, que pode ser causada por agressões ao pulmão diretas ou

indiretas. O dano alveolar difuso com lesão das células epiteliais é a principal causa de SDRA na COVID-19, e a hipoxemia arterial se dá principalmente por incompatibilidade na ventilação-perfusão [35]. O tempo de início da SDRA associada ao SARS-CoV-2 é de aproximadamente 8 a 12 dias após o primeiro sintoma [36], sendo mais comumente relatada entre o dia 5º e 7º dia de doença, esse também é o intervalo médio do início de internamento - 6,8 dias [33].

O principal sintoma respiratório observado é a tosse seca (59,4% - 82%). As manifestações clínicas podem ser relativamente leves, o paciente pode não se queixar de dispneia, nem apresentar taquipneia ao exame físico [36]. Muitos costumam manifestar desconexão clínico-sintomática, apresentando-se em franca hipoxemia, mas sem sinais proporcionais de dificuldade respiratória, o que foi denominado de "*happy hypoxemia*". A ausência de desconforto respiratório costuma retardar a busca por atendimento médico, levando ao atraso no diagnóstico, piora súbita e rápida evolução para estado comatoso. Essa apresentação clínica contrasta com a experiência de médicos, que geralmente tratam pacientes com insuficiência respiratória como criticamente graves, além de que convencer o paciente da necessidade de internamento em unidade de terapia intensiva pode ser um desafio [35].

No que diz respeito ao exame físico, a complacência pulmonar pode estar preservada, o que destoa dos achados laboratoriais e exames de imagem [36]. A ausência de ruídos na ausculta pulmonar não deve excluir pneumonia por COVID-19. Deve-se atentar a sinais clínicos de insuficiência respiratória aguda, tais como cianose central, taquipneia, fala entrecortada, uso de músculos acessórios, bem como queda na saturação periférica de oxigênio (SpO₂) [33]. Nos achados de imagem geralmente há intenso comprometimento pulmonar difuso, com opacidades irregulares bilaterais, consolidações e / ou padrão em vidro fosco [36].

Quanto aos parâmetros gasométricos, alguns pacientes podem apresentar boa saturação periférica de oxigênio, no entanto exibem baixa pressão parcial de oxigênio e baixo índice de oxigenação (PaO₂/ FiO₂), indicando insuficiência respiratória grave. A SDRA associada à COVID-19 foi dividida em três categorias baseadas no índice de oxigenação: leve (entre 200-300 mmHg), moderada (entre 200-150 mmHg) e grave (<150 mmHg). Os parâmetros hemodinâmicos e os índices de perfusão tecidual, como o lactato, podem ser relativamente normais. Esses mecanismos resultam de um desvio à esquerda da curva de dissociação da oxi-

hemoglobina, induzida pela hiperventilação, e também de possíveis interações virais diretas com o grupo heme da hemoglobina [35][36].

Sintomatologia em grupos especiais

Idosos e pacientes imunossuprimidos podem apresentar quadros atípicos. São sintomas comuns nesse grupo: fadiga, sonolência, mobilidade reduzida, diarreia, perda de apetite, delírio e evolução afebril [37].

Acreditava-se que as crianças, na maioria das vezes, evoluíam assintomáticas ou apresentavam sintomas brandos, sem quaisquer sinais de gravidade. No entanto, no final de abril de 2020, o Serviço Nacional de Saúde do Reino Unido emitiu um alerta sobre uma nova manifestação da COVID-19 em crianças. Trata-se de uma síndrome inflamatória multissistêmica pediátrica (SIMP) semelhante à síndrome de Kawasaki. No entanto, a SIMP associada ao SARS-CoV-2 apresenta sintomas gastrointestinais muito mais intensos, podendo cursar também com manifestações cardiológicas, como miocardite, diminuição da fração de ejeção ventricular, alterações eletrocardiográficas e arritmias. Os achados laboratoriais mais comuns incluem neutrofilia, linfopenia, trombocitopenia e elevação acentuada dos marcadores inflamatórios. A maioria dos pacientes cursa com elevação do peptídeo natriurético do tipo B (pro-BNP) e troponina, confirmando o acometimento cardíaco ou estado de choque ou ambos. Além disso, ferritina, triglicérides e D-dímero podem estar alterados, sugerindo comportamento semelhante à síndrome de ativação macrofágica (SAM) ou linfocitose hemofagocítica secundária (HLH) [38][39].

Manifestações Neurológicas

Manifestações neurológicas mais comumente relatadas na infecção pelo SARS-CoV-2 incluem: cefaleia, tontura, anosmia, hiposmia, hipogeusia e disgeusia [40]. Um estudo chinês focado em resultados neurológicos com 214 pacientes com COVID-19 detectou hipogeusia e hiposmia em 12 (5,6%) e 11 (5,1%) deles, respectivamente [41]. No entanto, uma incidência muito maior dessas manifestações foi descrita em 417 pacientes, com quadro leve a moderado da doença, em um estudo multicêntrico envolvendo 12 hospitais europeus, dentre esses, 85,6% relataram disfunção olfatória e 88% tinham disfunção gustativa, ambos os sintomas foram frequentemente associados. A recuperação olfatória precoce ocorreu em 44% deles.

As alterações de olfato e paladar ocorreram antes de qualquer outra manifestação em 11,8% dos casos graves [42].

DIAGNÓSTICO

A pandemia causada pela COVID-19 teve um grande impacto nos laboratórios de microbiologia clínica. O desafio inicial foi aumentar a capacidade de diagnóstico precoce da COVID-19 a fim de estabelecer terapia adequada e diminuir desfechos negativos, bem como reduzir os danos econômicos e sociais provocados pelo isolamento social.

Reação em Cadeia da Polimerase por Transcriptase Reversa

O atual padrão ouro de diagnóstico é a reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa (RT-PCR). É realizado a partir de amostras colhidas das vias respiratórias. A coleta pode ser feita por *swab* nasal ou orofaríngeo, ou ainda através do escarro e de amostras respiratórias inferiores. Vários estudos relatam que o escarro possui a maior taxa de positividade nos primeiros 14 dias da doença (74,4% a 88,9%), seguido do *swab* nasal (53,6% a 73,3%), tanto para casos leves, quanto para graves. Para amostras coletadas após 15 dias do início da doença, a taxa de positividade varia de 42,9% a 61,1%. A Positividade de *swabs* orofaríngeos após a primeira semana é baixa, principalmente nos casos leves. Por outro lado, o RNA viral pode ser detectado em todas as vias respiratórias inferiores em pacientes graves mesmo após a primeira semana de sintomas [33].

Sorologia para SARS-CoV-2

Os ensaios sorológicos requerem apenas 15 min para gerar resultados e podem ser usados para triagem rápida. Com base em um estudo recente realizado com 397 casos, a dosagem de IgM isolada apresentou sensibilidade de 18,1%; a dosagem de IgG isolada, de 6% e a dosagem combinada de IgG e IgM apresentou sensibilidade de 64,5 % [43].

Para investigar a resposta aguda de anticorpos à infecção pelo SARS-CoV-2, um estudo quantificou sorologias IgM e IgG específicas em amostras de soro de 37 indivíduos sintomáticos e de 37 indivíduos assintomáticos. Após 3-4 semanas da exposição, 83,8% dos indivíduos sintomáticos positivaram para IgG específica, em

contrapartida apenas 78,4% do mesmo grupo positivou para IgM específica. Já no grupo de indivíduos assintomáticos, um total de 81,1% positivou para IgG específica e 62,2% positivou para IgM específica no mesmo período [32].

Durante a fase convalescente inicial, período que corresponde a oito semanas após a alta hospitalar, surpreendentemente, os níveis de IgG em ambos os grupos começaram a declinar. No grupo assintomático, cerca de 93,3% teve redução nos níveis de IgG específica, a porcentagem mediana de redução foi de 71,1%. Cerca de 40% desses indivíduos tornaram-se soronegativos para IgG durante essa fase. No grupo sintomático, 96,8% apresentaram queda nos níveis de IgG, nesse grupo a redução foi de 76,2% e um total de 12,9% dos sintomáticos apresentou soronegatividade para IgG na fase convalescente inicial. A negatificação da sorologia IgG em ambos os grupos sugere imunidade temporária com posterior suscetibilidade à reinfecção [32].

Diferentemente do SARS-CoV e do MERS-CoV, em que os níveis sustentados de IgG duram cerca de 1 a 2 anos após a infecção, observou-se que na infecção por SARS-CoV-2, os níveis de IgG e anticorpos neutralizantes, em uma alta proporção de indivíduos, começa a diminuir dentro de 2 a 3 meses [32].

Testes Rápidos

O RT-PCR e a cultura viral são os padrões-ouro no diagnóstico da infecção por SARS-CoV-2. No entanto, levam horas para detectar o ácido nucleico e dias para isolar o vírus. Além disso, são necessários instrumentos e conhecimentos especializados. Para o diagnóstico rápido da infecção por SARS-CoV-2, testes de detecção rápida de anticorpos IgM e IgG estão disponíveis através da metodologia de cromatografia de fluxo lateral. As amostras que podem ser utilizadas nesse teste são: soro, plasma e sangue total coletado por punção venosa ou digital. O teste deve ser usado como ferramenta na detecção da infecção causada pelo SARS-CoV-2, no entanto são incapazes de fechar o diagnóstico e tampouco excluem infecção quando negativos [44].

Existem ainda testes rápidos de determinação qualitativa do SARS-CoV-2, os quais detectam o antígeno viral no sangue através do anticorpo revestido e imobilizado no dispositivo. O resultado é disponibilizado em 30 minutos, por isso tais testes podem aliviar a carga de trabalho em hospitais e laboratórios de diagnóstico. No entanto, de acordo com a OMS, o papel dos testes rápidos para detecção de

antígenos não é recomendado para diagnóstico clínico, visto que possuem sensibilidade 1000 vezes menor do que a cultura viral e 100.000 vezes menor do que a RT-PCR [45].

Um estudo avaliou amostras positivas para SARS-CoV-2 detectadas pelo RT-PCR, dentre essas, o teste rápido para detecção de antígeno positivou apenas para 45,7% dos *swabs* nasofaríngeo e orofaríngeo, e 11,1% dos coletados pelo escarro. Tal estudo também comprovou que a positividade dos testes rápidos está diretamente relacionada à carga viral elevada. O teste rápido detectou entre 28,6% e 81,8% das amostras de carga viral elevada positivas no RT-PCR. No entanto, só detectou entre 0% e 21% para amostras de carga viral normal [45].

Exames laboratoriais

A principal anormalidade laboratorial encontrada em pacientes com COVID-19 é a linfopenia, que é mais profunda em casos graves. O estudo de Guan refere linfopenia em 83,2% dos pacientes no momento da admissão, isso sugere que o SARS-CoV-2 pode atacar principalmente os linfócitos, particularmente os linfócitos T [46]. Em relação aos exames laboratoriais, as alterações mais comumente relatadas são hipoalbuminemia, elevação da proteína C reativa (PCR), desidrogenase láctica (DHL) e velocidade de hemossedimentação (VHS). Menos comumente, há elevação de alanina-amino-transferase (ALT), aspartato-amino-transferase (AST), creatinofosfoquinase (CPK) e D-dímero. Dados mostram que os indivíduos assintomáticos evoluem com resposta inflamatória reduzida, caracterizada por baixas concentrações circulantes de citocinas e quimiocinas [32].

Alguns biomarcadores são potencialmente preditivos de gravidade. Pacientes graves costumam cursar com níveis significativamente altos de D dímero, PCR e procalcitonina (PCT) [32]. Demonstrou-se que o nível elevado de D-dímero foi o único marcador de sangue independente relacionado a um mau prognóstico. A dosagem de PCT é normal ou pouco alterada na fase inicial da COVID-19, no entanto provou-se que medidas seriadas de PCT mostrando níveis crescentes se correlacionam com superinfecção bacteriana e prognóstico desfavorável [33]. Observou-se que pacientes em unidade de terapia intensiva apresentaram, no momento da admissão, valores elevados de tempo de protrombina e D dímero [47].

Exames de Imagem

Os exames de imagem são importantes para detecção precoce, monitoramento e avaliação dos pacientes com COVID-19. A radiografia de tórax geralmente não apresenta alterações na pneumonia causada pelo SARS-CoV-2, sendo mais importante como ferramenta de diagnóstico diferencial. O derrame pleural é raro na COVID-19, ocorrendo em apenas 5% dos casos [33].

A tomografia computadorizada (TC) de tórax é recomendada para a detecção precoce de alterações pulmonares na COVID-19, os achados típicos da TC incluem distribuição periférica de opacidades multifocais em vidro fosco com consolidações irregulares [48]. Um estudo descritivo analisou tomografias (TCs) de tórax de 81 pacientes confirmados e evidenciou que a pneumonia por COVID-19 evolui de padrão vidro fosco, focal e unilateral para padrão difuso e bilateral, progredindo posteriormente para consolidações dentro de 1 a 3 semanas. O aparecimento de alterações intersticiais sugere o desenvolvimento de fibrose [49]. Um outro estudo realizado com as TCs de tórax de 63 pacientes relatou que 85,7% dos pacientes apresentavam padrão em vidro fosco, 60,7% tinham mais de dois lobos afetados, 19% tinham consolidação irregular, 17,5% possuíam listras fibrosas e 12,7% tinham nódulos sólidos e irregulares [50].

Não é incomum na COVID-19 os indivíduos evoluírem de forma assintomática, mas com grande comprometimento pulmonar. Em um estudo retrospectivo realizado com as TCs de tórax de 21 pacientes assintomáticos diagnosticados com COVID-19, 14% desses pacientes não possuíam anormalidades na TC, 71% mostraram envolvimento de mais de dois lobos, 57% tinham vidro fosco isolado e 29% possuíam vidro fosco associado a consolidações [51]. Em outro estudo realizado com 37 pacientes assintomáticos, 29,7% apresentaram opacidades em vidro fosco focais na tomografia de tórax, 27% possuíam opacidades com listras e / ou consolidação difusa, enquanto 43,2% não apresentaram anormalidades na TC de tórax. Achados radiológicos anormais confinados a um pulmão foram identificados em 66,7% dos indivíduos, enquanto 33,3% apresentaram anormalidades nos dois pulmões [32].

TRATAMENTO

Para todos os casos suspeitos ou confirmados é recomendado o isolamento respiratório.

Manejo de casos leves

Nesses casos, o isolamento pode ser feito em casa por 14 dias, deve-se reforçar a importância da permanência do uso de máscara no domicílio. A decisão de monitorar um paciente com quadro leve de COVID-19 em ambiente hospitalar deve ser feita caso a caso, levando-se em conta o quadro clínico, necessidade de suporte e fatores de risco potenciais para doença grave [37] [52].

O tratamento de pacientes com quadros leves baseia-se na administração de medicamentos sintomáticos, tais como antipiréticos e analgésicos, bem como nutrição e hidratação adequadas. A antibioticoprofilaxia deve ser desencorajada nesses casos, pois seu uso pode levar ao aumento da taxa de resistência bacteriana e não traz quaisquer benefícios. Deve-se alertar ao paciente acerca dos sinais de gravidade e orientar a procura de atendimento médico se necessário [37] [52].

Manejo de casos moderados

São aqueles que necessitam de internação hospitalar para observação e acompanhamento clínico, mas não preenchem critérios de gravidade para internação em UTI: não têm disfunções orgânicas, instabilidade hemodinâmica e não necessitam de ventilação mecânica ou outros procedimentos de cuidado intensivo. Em geral, são pessoas com alguma comorbidade que as coloca em grupo de risco, nesses casos a hospitalização é recomendável até a estabilização clínica, ausência de febre e dispneia por pelo menos 48h [37] [52].

Segundo orientações da OMS, pacientes com evolução moderadamente grave não devem receber antibioticoprofilaxia de rotina, com exceção de pacientes idosos, particularmente aqueles em instituições de longa permanência, e de crianças com idade inferior a 5 anos, esses devem receber profilaxia com amoxicilina [52]. A recomendação do Ministério da Saúde é administração de antibióticos apenas em casos de suspeita clínica de infecção [37].

Manejo de casos graves

Recomendações da OMS incluem suplementação de oxigênio para qualquer paciente com saturação periférica (SpO₂) menor que 90%, com alvo terapêutico de SpO₂ ≥ 94%; já a meta sugerida pelo Ministério da Saúde é SpO₂ entre 92% - 96%. A administração de antibiótico deve ser feita na primeira hora para pacientes com

sepsis e/ou pneumonia bacteriana, se possível coletar culturas antes. Tanto a OMS, como o Ministério da Saúde não recomendam o uso rotineiro de corticosteroides sistêmicos para tratamento de pneumonia viral e/ou insuficiência respiratória, a menos que sejam indicados por outro motivo, como em casos de exacerbação de doença pulmonar obstrutiva, choque séptico ou síndrome do desconforto respiratório agudo moderada ou grave. Deve-se ainda monitorar sinais vitais, acompanhar parâmetros hemodinâmicos, respiratórios e infecciosos, como também tratar e prevenir eventuais complicações. É importante enfatizar que a aplicação de terapias de suporte oportunas, eficazes e seguras é o pilar da terapia para pacientes que desenvolvem manifestações graves da COVID-19 [37] [52].

Manejo em pacientes gestantes

Até o momento não existem evidências científicas que justifiquem um manejo diferenciado para gestantes com COVID-19. Assim como os outros pacientes, as gestantes suspeitas ou confirmadas devem ser tratadas com terapias de suporte levando em consideração as adaptações fisiológicas da gravidez. O uso de quaisquer agentes terapêuticos deve ser guiado por análise de risco-benefício e segurança materna e fetal [37] [52].

Prevenção de Tromboembolismo

Está recomendado o uso de anticoagulantes para profilaxia de tromboembolismo em pacientes hospitalizados e com diagnóstico de COVID-19. A coagulopatia é um evento comum em pacientes graves com coronavírus, podendo ser de etiologia venosa ou arterial. É recomendada a profilaxia farmacológica com heparina de baixo peso molecular, como enoxaparina. Para aqueles com contra-indicações à anticoagulação, deve-se instalar profilaxia mecânica, como botas pneumáticas e meias de compressão. A equipe de saúde deve permanecer atenta a sintomas sugestivos de tromboembolismo, tais como acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar ou síndrome coronariana aguda. Se houver suspeita clínica, proceder imediatamente com diagnósticos e manejos adequados [37] [52].

Corticosteroides

A OMS também não recomenda o uso rotineiro de corticosteroides sistêmicos de rotina no tratamento da COVID-19. Uma revisão sistemática e meta-análise publicadas acerca do impacto da corticoterapia em pessoas infectadas pelo SARS-CoV-2, SARS-CoV e MERS-CoV revelaram que o uso de corticosteroides não reduz significativamente o risco de morte, nem o período de hospitalização, não influencia na permanência em unidades de terapia intensiva e nem na necessidade de ventilação mecânica. Desse modo, o tratamento de rotina com altas doses de corticoide deve ser desencorajado, dada à falta de comprovações consistentes sobre o real benefício e possíveis danos associados à corticoterapia [34] [37] [52].

No entanto, sabe-se que o uso de corticosteroides pode ter algum benefício em casos de exacerbação de asma, DPOC, choque séptico e SDRA moderada à grave. No caso da SDRA associada à COVID-19, os corticoesteroides são considerados um possível tratamento, devido à boa resposta na redução da inflamação e da fibrose, nesses casos, o uso de metilprednisolona pode ser benéfico [34] [37] [52].

Antivirais, imunomoduladores e outras terapias adjuvantes

Até então não existe tratamento comprovadamente eficaz contra o SARS-CoV-2. A Organização Mundial de Saúde não recomenda a administração de antivirais ou imunomoduladores como tratamento ou profilaxia para COVID-19, a menos que seja em contexto de ensaio clínico. A literatura publicada acerca de tais medicações é de natureza puramente observacional, com poucos ensaios clínicos e não fornece evidências relevantes, seguras e de alta qualidade em favor de qualquer um desses agentes, além disso, efeitos colaterais importantes foram descritos [37] [52]:

- Cloroquina e hidroxiclороquina: Foi descrito o prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma quando administrados isoladamente. A combinação com azitromicina aumenta o risco de cardiotoxicidade.

- Antivirais, incluindo, mas não se limitando a:

- Lopinavir / Ritonavir; Umifenovir: os efeitos adversos mais comuns estão relacionados ao trato gastrointestinal, tais como diarreia e náuseas.

- Remdesivir: O uso desse antiviral cursou com elevação das enzimas hepáticas, complicações gastrointestinais, erupção cutânea, insuficiência renal e hipotensão.

Favipiravir: pacientes tratados com esse antiviral apresentaram prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma.

- Imunomoduladores, incluindo, mas não se limitando a:

Tocilizumabe: Relacionado a infecções do trato urinário, nasofaringite, cefaleia, hipertensão, aumento de ALT, reações no local da injeção.

Interferon- β -1a: Pode causar como sintoma adverso hipertermia e rabdomiólise.

COMPLICAÇÕES

Pouco se sabe sobre as complicações a longo prazo causadas pelo SARS-CoV-2, estudos ainda estão em andamento acerca desse assunto. No entanto, sabe-se que pacientes graves podem progredir rapidamente para síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), choque, acidose metabólica, coagulopatias e até mesmo morte. Em um estudo realizado com 448 pacientes graves, complicações ocorreram em 274 deles. As complicações mais comuns foram pneumonia bacteriana (76%, 171/225), seguida por SDRA (34,7%, 95/274), lesão cardíaca aguda (23,8%, 24/101), choque séptico (11,3%, 25/222) e lesão renal aguda (9,5%, 26/274).

Demonstrou-se que o nível elevado de D-dímero, idade avançada e um SOFA de pontuação entre 6 e 14 são marcadores relacionados a um mau prognóstico [33].

Complicações Neurológicas

Acidente vascular encefálico, encefalite, encefalopatia, delírio e convulsões foram relatados em pacientes com COVID-19, no entanto não se sabe se tais manifestações são causadas pelo próprio SARS-CoV-2, pela resposta inflamatória exacerbada que ele desencadeia ou pela coagulopatia associada à infecção [40]. Em um estudo realizado com 219 pacientes com COVID-19, 10 (4,6%) tinham evidência de doença cerebrovascular isquêmica aguda, a maioria em vasos arteriais pequenos e grandes, apenas um paciente (0,5%) apresentou hemorragia intracerebral. A presença de complicações neurológicas era mais comum em pacientes idosos, com infecção grave e/ou portadores de doenças crônicas [53].

Em outro estudo realizado em Wuhan com 214 pacientes com COVID-19, cerca de 78 indivíduos (36,4%) apresentaram manifestações neurológicas.

Pacientes com evolução mais grave eram mais propensos a manifestar sintomas

neurológicos, 5 (5,7%) tiveram acidente vascular cerebral isquêmico, e apenas 1 (0,8%) paciente teve hemorragia intracraniana. 13 (14,8%) pacientes evoluíram em algum momento com alteração do nível de consciência. Deve-se ressaltar que a alteração do nível de consciência é indicativo de mau prognóstico, as causas podem variar de encefalopatia metabólica associada à hipoxemia grave, estado pós-ictal alterado, doença cerebrovascular aguda e alterações hematológicas subsequentes [41].

Pneumonias superpostas

Uma revisão sistemática, publicada em maio de 2020, realizada com 30 estudos e incluindo um total de 3.834 pacientes buscou dados sobre pacientes com COVID-19 e infecções secundárias. Definiu-se infecção secundária como presença de cultura positiva em um período maior ou igual a 48 horas após a admissão hospitalar. No geral, apenas 7% dos pacientes com COVID-19 hospitalizados tiveram pneumonia bacteriana. A proporção foi maior em pacientes de UTI - 14%, comparado aos pacientes em ambiente de enfermaria - 4%. As bactérias mais comuns foram *Mycoplasma pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Haemophilus influenzae*. A proporção combinada com uma coinfeção viral foi de 3%, sendo o vírus sincicial respiratório e influenza A os mais comuns. Apenas três estudos relataram coinfeções fúngicas. Fica evidente que uma baixa proporção de pacientes com COVID-19 apresenta pneumonia bacteriana superposta, menos inclusive do que em pandemias de gripes anteriores. Desse modo, conclui-se que não há evidência do benefício do uso rotineiro de antibióticos profiláticos no manejo da COVID-19 [54].

Coagulopatias

Uma avaliação realizada com 184 pacientes em unidade de terapia intensiva por COVID-19 demonstrou a importância da profilaxia farmacológica de eventos trombóticos em dose plena em todos os pacientes admitidos em UTI. Todos os pacientes receberam trombopprofilaxia em doses mínimas, relata-se uma alta incidência (31%) de complicações trombóticas, incluindo 3 pacientes com acidente vascular cerebral. A trombose venosa ocorreu em 27% e trombozes arteriais em 3,7%, aproximadamente. A embolia pulmonar foi a complicação trombótica mais frequente (81%). Idade avançada e coagulopatia, definida como tempo de protrombina maior

que três segundos ou tempo de tromboplastina parcial ativada maior que cinco segundos, foram preditores independentes de complicações trombóticas [55].

Outro estudo realizado com 388 pacientes diagnosticados com COVID-19, sendo 16% pacientes de terapia intensiva e 84% pacientes internados em enfermaria geral. 100% dos pacientes de UTI e apenas 75% dos pacientes da enfermaria receberam tromboprofilaxia. Observou-se que eventos tromboembólicos ocorreram em 27,6% dos pacientes de UTI e 6,6% dos pacientes de enfermaria comum. Tromboembolismo venoso foi confirmado em 16 pacientes (4,4% do total), 9 deles não estavam recebendo anticoagulantes, a embolia pulmonar foi confirmada em 10 desses pacientes. O AVC isquêmico foi diagnosticado em 9 (2,5%) pacientes: 3 estavam na UTI e 6 na enfermaria geral. Síndrome coronariana aguda foi diagnosticado em 4 (1,1%) pacientes, dos quais 3 estavam na UTI e 1 na enfermaria geral. Um total de 8 (2,1%) pacientes preencheram os critérios laboratoriais para coagulação intravascular disseminada (CIVD), dentre esses, 4 (50%) apresentavam câncer sólido ou hematológico, e 7 (88%) vieram a óbito durante a hospitalização [56].

Complicações Cardiovasculares

A miocardite aguda e as arritmias ventriculares podem ser a primeira manifestação clínica da COVID-19, principalmente em pacientes com doença cardiovascular prévia. Sabemos que as doenças cardiovasculares crônicas podem descompensar frente a um quadro infeccioso. Nesse contexto, o aumento da demanda metabólica induzido pela infecção, associado à redução da atividade cardíaca basal, gera uma resposta inflamatória acentuada e dano ao miocárdio, o que pode aumentar o risco de síndromes coronarianas agudas, IC descompensada e arritmias [57].

Em uma coorte realizada com pacientes diagnosticados com COVID-19, observou-se que a lesão cardíaca aguda estava presente em 7,2% dos pacientes; choque, em 8,7%, e arritmias em 16,7% dos pacientes, sendo mais frequente em pacientes em unidade de terapia intensiva. Os valores de marcadores de lesão miocárdica também foram significativamente maiores em pacientes em cuidados intensivos [58]. Um artigo publicado no Pubmed descreveu quatro coortes de pacientes com COVID-19 e acometimento cardíaco, as manifestações mais comuns foram insuficiência cardíaca, arritmias, choque, lesão cardíaca aguda, dor precordial e ritmos de parada, tais como taquicardia ventricular e fibrilação ventricular. Além

disso, todos eles evidenciaram aumento da troponina I em seus participantes (Huang e cols. 12,2%, Shi et al 19,7%, Zhou e cols 17%, Guo e cols 27,8%). Percebeu-se ainda, que os pacientes com biomarcadores cardíacos elevados tinham maior taxa de complicações e mortalidade [57].

Os biomarcadores miocárdicos devem ser avaliados em todos os pacientes com COVID-19 para estratificação de risco e intervenção imediata. Mesmo após a alta hospitalar, devemos considerar que a lesão miocárdica pode resultar em fibrose e predispor a arritmias cardíacas. De acordo com a Comissão de Saúde Nacional da China, entre as pessoas que morreram de COVID-19, 11,8% tiveram dano cardíaco substancial, com níveis elevados de troponina I ou parada cardíaca durante a internação [59]. Deve-se ressaltar que muitos medicamentos que estão sendo utilizados empiricamente para tratamento da COVID-19 podem cursar com aumento do segmento QT e predispor a eventos arrítmicos, sendo essencial o monitoramento cardiovascular [57].

Lesão Renal Aguda

Um estudo avaliou a associação entre a infecção pelo SARS-COV-2 e a insuficiência renal aguda, em 13 hospitais de Nova York, no período de março a abril de 2020. Foram analisados um total de 5449 indivíduos com diagnóstico de COVID-19, dentre esses, aproximadamente 1993, o que equivale a 36,6%, evoluíram com insuficiência renal aguda (IRA). Os critérios de IRA foram definidos de acordo com a estratificação KDIGO. Os dados conclusivos evidenciaram que 46,5% dos pacientes apresentavam-se com IRA estágio 1; 22,4%, no estágio 2 e 31,1%, no estágio 3. O número exato de pacientes que necessitaram de hemodiálise foi de 285, o que equivale a 5,2% de todos os pacientes e 14,3% dos que desenvolveram IRA. É importante ressaltar que a IRA foi observada com maior frequência em pacientes com quadro de insuficiência respiratória. Dos pacientes com necessidade de ventilação mecânica, 89,7% desenvolveram IRA, em contraste com os pacientes sem necessidade de ventilação mecânica, apenas 21,7% evoluíram com IRA. Aproximadamente 96,8% dos pacientes que necessitaram de hemodiálise estavam em ventiladores. Os fatores de risco para IRA em pacientes com COVID-19 incluem idade avançada, diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, raça negra, hipertensão, necessidade de ventilação e uso de drogas vasoativas [60].

REFERÊNCIAS

- [1] GUOGANG, Xu; YONGSHI, Yang, *et al.* Clinical Pathway for Early Diagnosis of COVID-19: Updates from Experience to Evidence-Based Practice. *Clin Rev Allergy Immunol*. Epub 24 de abril 2020. doi:10.1007/s12016-020-08792-8
- [2] WORD HEALTH ORGANIZATION. (2020). Timeline of WHO's response to COVID-19, Last Updated 9 september 2020. Genebra, set.2020. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/29-06-2020-covidtimeline> . Acesso em dia: 19 out 2020.
- [3] LI Q, GUAN X, WU P, *et al.* Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-1207. doi:10.1056/NEJMoa2001316
- [4] CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). First Travel-related Case of 2019 Novel Coronavirus Detected in United States. Atlanta. 21 de Jan de 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/media/releases/2020/p0121-novel-coronavirus-travel-case.html>. Acesso dia 20 de out de 2020
- [5] ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Brasil confirma primeiro caso de infecção pelo novo coronavírus. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6113:brasil-confirma-primeiro-caso-de-infeccao-pelo-novo-coronavirus&Itemid=812. Acesso dia 20 de out de 2020.
- [6] FOLHA DE PERNAMBUCO. Casal do Recife são primeiros casos de coronavírus em Pernambuco. Recife. 12 de mar de 2020. Disponível em: <https://www.folhape.com.br/noticias/casal-do-recife-sao-primeiros-casos-de-coronavirus-em-pernambuco/133219/>. Acesso dia 20 de out de 2020.
- [7] FOLHA DE PERNAMBUCO. Pernambuco registra primeira morte por COVID-19. Recife, 25 de mar de 2020. Disponível em: <https://www.folhape.com.br/noticias/pernambuco-registra-primeira-morte-por-covid-19/134805/>. Acesso dia 20 de out de 2020.
- [8] ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Atualização epidemiológica: COVID-19, doença causada pelo novo coronavírus -18 de setembro de 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/documentos/atualizacao-epidemiologica-covid-19-doenca-causada-pelo-novo-coronavirus-18-setembro>. Acesso em 20 de out de 2020.
- [9] ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. WHO Coronavirus disease (COVID-19) Dashboard. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em 20 de out de 2020.
- [10] SECRETARIA DO ESTADO DE PERNAMBUCO (SES-PE). Boletim COVID-19 do dia 19 de out de 2020. Recife, 20 de out de 2020. Disponível em: <http://portal.saude.pe.gov.br/boletim-epidemiologico-covid-19>. Acesso dia 20 de out de 2020.
- [11] INVIVO - FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). Disponível em: www.invivo.fiocruz.br/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=1438&sid=8&fbclid=IwAR1

mdwRIrzL8AHMQ6Q8rQjgi04ryi3g2DT5USmbKTSzBZE7DbeUivis-S1I. Acesso em 22 de out de 2020.

[12] CASELLA, Ivan. Fisiopatologia da trombose associada à infecção pelo SARS-CoV-2. J Vasc Bras. Vol.19 Porto Alegre 2020. Epub. 21 de setembro de 2020. 19:e20200128. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200128>. Acesso em 10 de out de 2020.

[13] MEINI, Simone, ZANICHELLI, Andrea, *et al.* Understanding the Pathophysiology of COVID-19: Could the Contact System Be the Key? Front Immunol. 11 de ago de 2020. 11;11:2014. doi: 10.3389/fimmu.2020.02014. PMID: 32849666; PMCID: PMC7432138.

[14] GUAN, Wei-jie; LIANG Wen-hua, *et al.* Comorbidity and its impact on 1,590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. medRxiv 2020:2020.02.25.20027664

[15] ZHONGHUA, Liu Xing. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. 10 de fevereiro de 2020. 41(2):145–151

[16] ROD, J E; Oviedo-Trespalacios, Oscar; Cortes-Ramirez, Javier. A brief-review of the risk factors for covid-19 severity. Rev Saúde Pública. 2020;54:60. doi: 10.11606/s1518-8787.2020054002481. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32491116; PMCID: PMC7263798

[17] GUO, Weina; LI, Mingyue *et al.* Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. Diabetes Metab Res Rev. 2020;e3319. doi:10.1002/dmrr.3319 .

[18] SATTAR, Naveed; MCINNES, Ian B; MCMURRAY, John J V. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. Circulation. 2020;142(1):4-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659

[19] SCHIFFRIN, Ernesto; FLACK John; ITO, Sadayoshi; MUNTNER, Paul. Hypertension and COVID-19. Am J Hypertens. 29 de abril de 2020. 2020;33(5):373-374. doi:10.1093/ajh/hpaa057

[20] KREUTZ, Reinhold; ALGHARABLY E.A.E.; AZIZI, Michel. *et al.* Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. Cardiovasc Res. 2020; (cvaa097)<https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa097>

[21] LEUNG, JM. *et al.* ACE-2 Expression in the Small Airway Epithelia of Smokers and COPD Patients: Implications for COVID-19. Eur Respir J. 2020 Apr 8. doi: 10.1183/13993003.00688-2020.

[22] OLLOQUEQUI, Jordi. COVID-19 Susceptibility in chronic obstructive pulmonary disease. Eur J Clin Invest. 2020 Oct;50(10):e13382. doi: 10.1111/eci.13382. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32780415; PMCID: PMC7435530.

[23] ZHOU, Jie; OTTER, Jonathan; PRICE, James Richards, *et al.* Investigating SARS-CoV-2 surface and air contamination in an acute healthcare setting during the peak of the COVID-19 pandemic in London. Clin Infect Dis. 2020 Jul 8 [Epub ahead of print].

[24] VAN DOREMALEN, Neeltje; BUSHMAKER, Trenton, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020 Apr 16;382(16):1564-7

[25] UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL. Quando utilizar máscara N95/PFF2 durante atendimento a casos suspeitos/confirmados de COVID-19. Rio Grande do Sul, 02 de abr de 2020. Disponível em: https://www.ufrgs.br/telessauders/posts_coronavirus/quando-utilizar-mascara-n95-fpp2-durante-atendimento-a-casos-suspeitos-confirmados-de-covid-19/?fbclid=IwAR1inRspRcYpb_rUciveRegVy3RXsnzZxvXw20eqiHM9nfk0IkHVPh0-L_c. Acesso em 19 de out de 2020.

[26] DOCKERY M. Dominique; ROWE, Susannah G; MURPHY, MA; KRZYSTOLIK, MG. The Ocular Manifestations and Transmission of COVID-19: Recommendations for Prevention. *J Emerg Med*. 2020 Jul;59(1):137-140. doi: 10.1016/j.jemermed.2020.04.060. Epub 2020 May 8. PMID: 32456959; PMCID: PMC7205711.

[27] ZHANG, Wei; DU, Rong-Hui; LI, Bei; et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec;9(1):386-9

[28] VIVANTI, Alexandre J.; VAULOUP-FELLOUS, Christelle; PREVOT, S. et al. Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* 11, 3572 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17436-6>

[29] VALETE, Cristina Ortiz Sobrinho; QUINTANS, Maria Dolores Salgado. Manifestações clínicas e alteração radiológica na COVID-19 neonatal: uma revisão sistemática rápida. *Resid Pediatr*. 2020;10(2):1-7 DOI: 10.25060/residpediatr-2020.v10n2-342

[30] REN, Xiang; LI, Yu; YANG, Xiaokun; LI, Zhili; CUI, Jinzhao; ZHU, Aiqin; et al Evidence for pre-symptomatic transmission of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020 Aug 7:10.1111/irv.12787. doi: 10.1111/irv.12787. Epub ahead of print. PMID: 32767657; PMCID: PMC7436222.

[31] LINTON, Natalie M; KOBAYASHI, Tetsuro; YANG, Yichi, 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*. 2020;9(2):538. Published 2020 Feb 17. doi:10.3390/jcm9020538

[32] LONG, Quan-Xin; TANG, Xiao-Jun; SHI, Qiu-Lin. et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med* 26, 1200–1204 (2020).

[33] BERTOLINO, Lorenzo; VITRONE, Martina; DURANTE-MANGONI, Emanuele. Does this patient have COVID-19? A practical guide for the internist. *Intern Emerg Med*. 2020;15(5):791-800. doi:10.1007/s11739-020-02377-1

[34] GALVÁN CASAS, C; CATALÀ, A; CARRETERO HERNÁNDEZ, G; RODRÍGUEZ-JIMÉNEZ, P; FERNÁNDEZ-NIETO, D; RODRÍGUEZ-VILLA LARIO, A; NAVARRO FERNÁNDEZ, I; RUIZ-VILLAVARDE, R et al I. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020 Jul;183(1):71-77. doi: 10.1111/bjd.19163. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32348545; PMCID: PMC7267236.

[35] DHONT, Sebastian; DEROM, Eric; VAN BRAECKEL, Evan; DEPUYDT, Pieter; LAMBRECHT, Bart N. The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19. *Respir Res.* 2020 Jul 28;21(1):198. doi: 10.1186/s12931-020-01462-5. PMID: 32723327; PMCID: PMC7385717.

[36] LI, Xu; MA, Xiaochun. Acute respiratory failure in COVID-19: is it "typical" ARDS? *Crit Care.* 2020 May 6;24(1):198. doi: 10.1186/s13054-020-02911-9. PMID: 32375845; PMCID: PMC7202792.

[37] MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo de manejo clínico para o novo coronavírus (2019nCoV). Brasília - DF, 2020. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/11/protocolo-manejo-coronavirus.pdf>. Acesso em 16 de set de 2020.

[38] TOUBIANA, Julie; POIRAULT, Clement; CORSIA, Alice; BAJOLLE, Fanny; FOURGEAUD, Jacques; ANGOULVANT, Francois; DEBRAY, Agathe et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ.* 2020 Jun 3;369:m2094. doi: 10.1136/bmj.m2094. PMID: 32493739; PMCID: PMC7500538.

[39] PANUPATTANAPONG, Sirada; BROOKS, Elizabeth B. New spectrum of COVID-19 manifestations in children: Kawasaki-like syndrome and hyperinflammatory response. *Cleve Clin J Med.* 2020 Jun 3. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc039. Epub ahead of print. PMID: 32493734.

[40] ROMÁN, Gustavo C; SPENCER, Peter S; REIS, Jacques; BUGUET, Alain, FARIS MEA, KATRAK, Sarosh; LÁINEZ, Miguel, MEDINA, Marco Tulio; et al Environmental Neurology Specialty Group. The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. *J Neurol Sci.* 2020 Jul 15;414:116884. doi: 10.1016/j.jns.2020.116884. Epub 2020 May 7. PMID: 32464367; PMCID: PMC7204734.

[41] MAO, Ling; JIN, Huijuan; WANG, Mengdie, et al (2020) Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127

[42] GIACOMELLI, Andrea; PEZZATI, Laura; CONTI, Frederico; BERNACCHIA, Dario; SIANO, Matteo; ORENI, Letizia; RUSCONI, Stefano; GERVASONI, Cristina; et al (2020) Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis.* doi: 10.1093/cid/ciaa330

[43] LI, Zhengtu; YI, Yongxiang; LUO, Xiaomei, et al (2020) Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol* n/a(n/a)

[44] MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diagnóstico clínico e laboratorial COVID-19. Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/diagnostico-clinico-e-laboratorial>. Acesso no dia 20 de set de 2020.

[45] MAK, Gannon CK; CHENG, Peter KC; et al. Evaluation of rapid antigen test for detection of SARS-CoV-2 virus. *J Clin Virol.* 2020;129:104500. doi:10.1016/j.jcv.2020.104500

[46] GUAN, Wei Jie; NI, Zheng-Yi; HU, Yu; LIANG, Wen-Hua; OU, Chun-quan; et al (2020) Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>

[47] HUANG, Chaolin; WANG, Yeming; LI, Xingwang, et al (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*

[48] ZU, Zi Yue; JIANG, Meng Di; XU, Peng Peng; CHEN Wen; NI, Qian Qian; LU, Guang Ming; et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China [published online ahead of print, 2020 Feb 21]. *Radiology*. 2020;200490. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200490>

[49] SHI, Heshui; HAN, Xiaoyu; JIANG, Nanchuan; et al (2020) Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis S1473-3099(20):30086–30084*

[50] PAN, Yueying; GUAN, H; ZHOU, S et al (2020) Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China, *European Radiology*

[51] CHUNG, Michael; BERNHEIM, Adam; MEI, Xueyan; et al (2020) CT imaging features of 2019 novo coronavirus (2019-nCoV). *Radiologia* 200230

[52] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. 13 de mar de 2020 Disponível em: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Acesso em 16 de set de 2020.

[53] LI, Yanan ; WANG, Mengdie; ZHOU, Yifan; CHANG, Jiang; et al (2020) Acute Cerebrovascular Disease Following COVID-19: A Single Center, Retrospective, Observational Study, Social Science Research Network, Rochester, NY. doi: 10.2139/ssrn.3550025

[54] LANSBURY, Louise; LIM, Benjamin; BASKARAN, V; LIM, Wei Shen. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020 Aug;81(2):266-275. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046. Epub 2020 May 27. PMID: 32473235; PMCID: PMC7255350.

[55] KLOK, FA; KRUIP, MJHA; VAN DER MEER, NJM; ARBOUS, MS; GOMMERS, DAMPJ; et al Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020 Jul;191:145-147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32291094; PMCID: PMC7146714.

[56] LODIGIANI, Corrado; IAPICHINO, G; CARENZO L; CECCONI, M; FERRAZZI, P; SEBASTIAN, T; KUCHER, N; STUDDT, JD; SACCO, C; ALEXIA, B; SANDRI, MT; BARCO, S; Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020 Jul;191:9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32353746; PMCID: PMC7177070.

[57] KOCHI, Adriano Nunes; TAGLIARI, Ana Paula; FORLEO; Giovanni Battista; FASSINI, Gaetano; Michele; TONDO, Claudio. Cardiac and arrhythmic complications

in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020 May;31(5):1003-1008. doi: 10.1111/jce.14479. Epub 2020 Apr 13. PMID: 32270559; PMCID: PMC7262150.

[58] WANG Dawei; HU, Bo; HU, Chang, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in wuhan, China. *JAMA*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1>

[59] ZHENG, Ying-Ying; MA, Yi-Tong; ZHANG, JY; XIE, Xiang. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>

[60] HIRSCH, Jamie; NG H, Jia; ROSS, Daniel W; SHARMA, Purva; SHAH, Hitesh; BARNETT, Richard; HAZZAN Azzour; FISHBANE, Steven; JHAVERI Kenar; Northwell Covid-19 Research Consortium; Northwell Nephrology Covid-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020 Jul;98(1):209-218. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006. Epub 2020 May 16. PMID: 32416116; PMCID: PMC7229463.