



# NÚCLEO DE INOVAÇÃO E AVALIAÇÃO TECNOLÓGICA EM SAÚDE

## NOTA TÉCNICA

**COVID-19: DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E INTERVENÇÃO FARMACOLÓGICA**



# NÚCLEO DE INOVAÇÃO E AVALIAÇÃO TECNOLÓGICA EM SAÚDE

## **Núcleo de Inovação e Avaliação Tecnológica em Saúde (NIATS)**

Universidade Federal de Uberlândia

Campus Santa Mônica, Bloco 1A, Sala 1A216

Avenida João Naves de Ávila, 2121 - 38408-100

Bairro Santa Mônica

Uberlândia, MG, Brasil

Telefone: +55 (34) 3239-4046

Webpage: <http://www.niats.feelt.ufu.br/>

### **Elaboração**

Adriano Alves Pereira

Adriano de Oliveira Andrade

Ariana Moura Cabral

Cassiana Gabriela Lima Barreto

Daniel Balduino de Souza

Gabriella Lelis Silva

José Flávio Viana Guimarães

Laureane Almeida Santiago de Araújo

Lígia Reis Nóbrega

Luanne Cardoso Mendes

Mariana Ribeiro Brandão

Selma Terezinha Milagre

Verônica de Lima Gonçalves

Victor Hugo de Freitas Morales

Viviane da Conceição Lima

# SUMÁRIO

## DIAGNÓSTICO

1 – SITUAÇÃO ATUAL	2
2 – OBJETIVO	3
3 – QUESTÃO DE INVESTIGAÇÃO	3
4 – METODOLOGIA	3
5 – ACHADOS DA REVISÃO	3
6 – CONCLUSÃO	17
REFERÊNCIAS	19

## TRATAMENTO

1 – SITUAÇÃO ATUAL	22
2 – OBJETIVO	23
3 – QUESTÃO DE INVESTIGAÇÃO	23
4 – METODOLOGIA	23
5 – ACHADOS DA REVISÃO	23
6 – CONCLUSÃO	30
REFERÊNCIAS	30

## INTERVENÇÃO FARMACOLÓGICA

1 – SITUAÇÃO ATUAL	32
2 – OBJETIVO	33
3 – QUESTÃO DE INVESTIGAÇÃO	33
4 – METODOLOGIA	33
5 – ACHADOS DA REVISÃO	33
6 – CONCLUSÃO	52
REFERÊNCIAS	56

# DIAGNÓSTICO

## **Diagnósticos utilizados para a COVID-19**

- Os pacientes devem ser mantidos na cama e monitorados de perto quanto a sinais vitais e níveis de saturação de oxigênio. O tratamento de suporte deve ser assegurado, incluindo suprimento suficiente de energia e fluido, manutenção de eletrólitos e homeostase ácido-base.
- Singhal (2020) afirma que para doenças leves, o paciente deve ser tratado em casa, hidratando-se, nutrindo-se e controlando a febre e tosse.
- Os tratamentos mais utilizados são relacionados ao trato respiratório, sendo necessário suporte respiratório tais como ventilação não invasiva ou ventilação mecânica. Além disso são utilizadas terapias medicamentosas que, diante de experiências vivenciadas em outras doenças, como MERS-CoV e SARS-CoV, foi possível realizar testes com alguns medicamentos.

## **Resposta Rápida**

Nota técnica sobre Diagnósticos para subsidiar na tomada de decisões durante o enfrentamento da pandemia.

### **1 – SITUAÇÃO ATUAL**

- COVID-19 é a doença provocada pelo SARS-CoV-2 (Coronavírus do tipo 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave), inicialmente isolado na China, em Dezembro de 2019; com rápida transmissão regional e posterior expansão para outros países asiáticos, Austrália, Europa, América e África, no que se denomina Pandemia (decretada pela Organização Mundial da Saúde, OMS, em 11/03/2020);
- A doença tem um espectro de manifestação clínica amplo desde sintomas frustrados de um simples resfriado ou acometimento de vias aéreas superiores (pouco mais de 80% dos casos), até quadros graves de acometimento pulmonar bilateral com rápida e grave insuficiência respiratória (estima-se que até 6% das internações hospitalares evoluem para SARS e necessitam de assistência ventilatória artificial em ambiente especial de cuidados intensivos – unidade de tratamento intensivo, UTI);
- Estima-se que a curva de expansão do perfil epidemiológico do SARS-CoV-2 no Brasil está em franca ascensão, demandando os serviços de saúde pública do Sistema Único de Saúde (SUS) e exigindo medidas emergenciais com relação a tratamentos, medicamentos e diagnósticos.

## **2 – OBJETIVO**

Apresentar as formas de Diagnósticos utilizadas no mundo, considerando efetiva resposta à emergência sanitária da pandemia do SARS-CoV-2 no Brasil.

## **3 – QUESTÃO DE INVESTIGAÇÃO**

A seguinte pergunta foi formulada aos pesquisadores:

Qual a viabilidade do NIATS elaborar um estudo ou nota técnica que nos subsidie na tomada de decisões, durante o enfrentamento da pandemia, sobre formas de diagnosticar a COVID-19?

## **4 – METODOLOGIA**

A metodologia aplicada a este estudo é a Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS). Não se aplicaram ferramentas de avaliação de qualidade metodológica para este trabalho, considerando que os resultados de estudos referentes às repercussões da pandemia do SARS-CoV-2 são ainda preliminares, dada a recente e abrupta impactação desta emergência sanitária nos serviços de saúde pública, de forma global.

## **5 – ACHADOS DA REVISÃO**

Para responder à questão, 4 pesquisadores foram alocados, de forma independente.

**Diagnósticos de COVID-19**

Autores	Método	Conclusão	Limitações	Desenho de Estudo
<b>RT-PCR e TC</b>				
<p>Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, Kim BT, Kim SJ.</p>	<p>1014 pacientes com sintomas respiratórios e suspeita de infecção por COVID-19 foram submetidos a testes seriados de RT-PCR e TC-t.</p> <p>O desempenho diagnóstico da TC-t foi calculado usando o RT-PCR como referência.</p> <p>As mudanças de resultado, negativo para positivo e positivo para negativo, dos testes RT-PCR</p>	<p>Dos 1014 pacientes, 59% (601/1014) apresentaram resultados positivos a COVID-19 nos testes RT-PCR e 88% (888/1014) apresentaram resultados positivos a COVID-19 em exames de TC-t.</p> <p>A sensibilidade da TC-t em sugerir COVID-19 nos 601 resultados positivos a RT-PCR foi de 97% (580/601). Nos 413 resultados negativos a RT-PCR, a sensibilidade da TC-t de tórax em sugerir COVID-19 foi de 75% (308/413); sendo que dessas 308 sugestões, 48% foram consideradas casos altamente prováveis e 33% casos prováveis.</p>	<p>A taxa de resultado positivo do teste RT-PCR foi relativamente baixa (59%). Usá-lo como referência pode superestimar a sensibilidade da TC-t ao COVID-19 e subestimar a especificidade.</p> <p>Os dados clínicos e laboratoriais foram limitados pois os hospitais estavam sobrecarregados.</p>	<p>Estudo observacional prospectivo de série de casos realizado de 6 de janeiro de 2020 a 6 de fevereiro de 2020 em Wuhan, China, para investigar achados de TC-t de pacientes com COVID-19 e comparar a acurácia de exames TC-t com teste RT-PCR.</p>

	foram comparadas às mudanças dos achados nos exames de TC-t.	<p>O intervalo de tempo médio na mudança de negativo para positivo dos testes RT-PCR foi de 5,1 ± 1,5 dias, sendo que de 60% a 93% desses casos já apresentavam TC-t positivo.</p> <p>O intervalo de tempo médio na mudança de positivo para negativo dos testes RT-PCR foi de 6,9 ± 2,3 dias, sendo que 42% (24/57) desses casos apresentaram melhora nos exames de TC-t antes do RT-PCR mudar para negativo.</p> <p>Assim, o TC-t apresenta alta sensibilidade para o diagnóstico de COVID-19.</p>		
Caruso D, Zerunian M, Polici M, Pucciarelli F, Polidori T, Rucci C, Guido G, Bracci B, de Dominicis C, Laghi A.	<p>158 pacientes com sintomas respiratórios e suspeita de infecção por COVID-19 foram submetidos a teste RT-PCR e TC-t.</p> <p>O desempenho diagnóstico por TC-t foi calculado com base nos resultados positivos de teste RT-PCR. Para isto, entretanto, foi utilizado um subgrupo de pacientes positivos em RT-PCR para definição das características e achados em TC-t para COVID-19.</p>	<p>A TC-t do subgrupo COVID-19 apresentou GGO periférica (100%) associada a envolvimento multilobular e posterior (93%), distribuição bilateral (91%) e aumento de vasos subsegmentares (89%).</p> <p>Os resultados de TC-t para COVID-19 dos 158 pacientes analisados, em comparação com as características definidas no subgrupo, apresentaram 97% (60/62) de sensibilidade, 56% (54/96) de especificidade e 72% (114/158) de acurácia comparados ao teste RT-PCR (referência)</p> <p>A sensibilidade da TC-t foi alta (97%), mas com menor especificidade (56%).</p>	<p>Os dados clínicos e laboratoriais foram limitados devido à urgência da situação.</p> <p>Os resultados de outros pacientes não ficaram disponíveis a tempo desta publicação.</p> <p>Estudo com tamanho limitado.</p>	Estudo observacional prospectivo de série de casos realizado de 4 de março de 2020 a 19 de março de 2020 em Roma, Itália, para investigar achados de TC-t de pacientes com COVID-19 e comparar a acurácia de exames TC-t com teste RT-PCR.
Chunqin Longb, Huaxiang Xuc,	Este estudo retrospectivo incluiu todos os pacientes com suspeita	Um total de 36 pacientes foi finalmente diagnosticado com pneumonia por COVID-19.	Conclusão: O rRT-PCR pode produzir resultados falsos negativos	Estudo retrospectivo



<p>Qinglin Shend, Xianghai Zhangb, Bing Fana, Chuanhong Wanga, Bingliang Zenga, Zicong Lia, Xiaofen Lia, Honglu Lia</p>	<p>de pneumonia por COVID-19, que foram examinados por TC e rRT-PCR na apresentação inicial. As sensibilidades de ambos os testes foram então comparadas. Para pacientes com diagnóstico final confirmado, foram avaliados dados clínicos e laboratoriais, além dos achados de imagem por TC.</p>	<p>Trinta e cinco pacientes apresentaram achados anormais de TC na apresentação, enquanto um paciente apresentou TC normal. Usando rRT-PCR, 30 pacientes foram testados positivos, com 6 casos inicialmente perdidos. Entre esses 6 pacientes, 3 se tornaram positivos no segundo ensaio de rRT-PCR (após 2 dias, 2 dias e 3 dias, respectivamente), e os outros 3 se tornaram positivos apenas na terceira rodada de testes de rRT-PCR (após 5 dias, 6 dias e 8 dias, respectivamente). Na apresentação, a sensibilidade da TC foi, portanto, 97,2%, enquanto a sensibilidade da rRT-PCR inicial foi de apenas 83,3%.</p>	<p>iniciais. Sugerimos que pacientes com achados típicos de tomografia computadorizada, mas com resultados negativos de rRT-PCR devam ser isolados, e a rRT-PCR seja repetida para evitar erros de diagnóstico</p>	
<p>Hao W, Li M.</p>	<p>1 paciente de 56 anos com histórico de viagem para Wuhan, China, e suspeita de COVID-19 foi internado e imediatamente submetido a TC-t. A TC-t revelou GGO em ambos os pulmões. Três testes consecutivos de RT-PCR a partir de amostras orofaríngeas resultaram em negativo para SARS-CoV-2. Após medicação e repetição de TC-t, o paciente passou novamente por quarto teste de RT-PCR resultando em positivo.</p>	<p>A causa mais provável do resultado positivo somente no quarto teste (mesmo tipo de amostragem) é um aumento considerável da carga viral relacionada à piora do quadro clínico.</p> <p>Conclui que, embora o RT-PCR resulte em negativo, se o paciente apresentar sintomas clínicos de febre, tosse, fadiga, produção de expectoração e falta de ar, apresentar TC-t com GGO em ambos os pulmões (especialmente nas bandas extrapulmonare) e apresentar exames laboratoriais de proteína C-reativa proteína, taxa de sedimentação de eritrócito e alanina aminotransferase com resultados anormais, é preciso considerar cuidadosamente o isolamento e o tratamento desse paciente.</p>	<p>Relato de caso de 1 paciente. Estudo com tamanho limitado.</p>	<p>Estudo observacional prospectivo de relato de caso.</p> <p>Relata a confirmação de COVID-19 em um paciente após quarta aplicação de teste RT-PCR e compara com exames TC-t.</p>
<p>Jin Y, Wang M, Zuo Z, Fan C, Ye F, Cai Z, Wang Y,</p>	<p>43 pacientes com COVID-19 não grave (RT-PCR positivo) foram incluídos no estudo. 33 pacientes</p>	<p>O teste sorológico viral é um meio diagnóstico eficaz na detecção de COVID-19.</p>	<p>Grupo de estudo limitado a 43 com COVID-19 e 33 controles.</p> <p>O tempo de detecção por teste RT-PCR e por teste sorológico foi</p>	<p>Estudo observacional prospectivo de série de casos para investigar o valor diagnóstico do teste</p>

<p>Cui H, Pan K, Xu A.</p>	<p>com RT-PCR negativo formaram o grupo controle.</p> <p>A concentração de anticorpos IgM e IgG do SARS-CoV-2 foi medido por análise de imunensaio por quimioluminescência.</p>	<p>A concentração de IgG no soro e a taxa de resultados positivos de IgG foram maiores que de IgM ao longo do curso da COVID-19</p> <p>A concentração mediana de IgG no soro após termino da infecção viral (RT-PCR negativo) foi duas vezes maior que durante o curso da doença.</p>	<p>irregular pois dependeu do julgamento do clínico (estudo retrospectivo).</p> <p>Todos os pacientes infectados apresentaram sintomas não graves. Os valores dos testes sorológicos em pacientes graves precisam ser avaliados.</p>	<p>sorológico para os anticorpos IgM e IgG.</p>
<p>Kimball A, Hatfield KM, Arons M, et al</p>	<p>Comparar voluntários assintomáticos e sintomáticos realizando o teste RT-PCR (Reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa, do inglês reverse transcription–polymerase chain reaction).</p>	<p>Ao final o estudo mostrou que a triagem baseada apenas nos sintomas é falha na identificação de COVID-19.</p>	<p>O estudo possui duas limitações, a apuração precisa dos sintomas em pessoas com comprometimento cognitivo e outras deficiências é desafiador;</p> <p>no entanto, estima-se que essa limitação seja representativa dos dados de sintomas coletados na maioria dos SNFs e, portanto, esses achados podem ser generalizável. Segundo, porque essa análise foi conduzida entre residentes de uma unidade de cuidados de enfermagem especializada, não se sabe se os resultados se aplicam à população em geral, incluindo jovens pessoas, pessoas sem condições médicas subjacentes, ou populações com idades semelhantes na comunidade em geral.</p>	<p>Observacional</p>
<p>Konrad R, Eberle U, Dangel A,</p>	<p>Descrever experiências de laboratório comparando ensaios</p>	<p>O kit RealStar superou os resultados dos dois sistemas de rRT-PCR em sensibilidade. No geral, o</p>		<p>Revisão integrativa sobre experiências de laboratório para</p>

<p>Treis B, Berger A, Bengs K, Fingerle V, Liebl B, Ackermann N, Sing A.</p>	<p>rRT-PCR com o kit comercial de RT-PCR RealStar.</p>	<p>rápido desenvolvimento de kits RT-PCR e protocolos para uso em laboratórios permitiu agilidade no diagnóstico.</p>		<p>comparar ensaios rRT-PCR com o kit comercial de RT-PCR RealStar.</p>
<p>Li L, Qin L, Xu Z, Yin Y, Wang X, Kong B, Bai J, Lu Y, Fang Z, Song Q, Cao K, Liu D, Wang G, Xu Q, Fang X, Zhang S, Xia J, Xia J.</p>	<p>Desenvolver e testar uma rede neural (COVNet) para extrair características visuais de exames TC-t para a detecção de COVID-19.</p> <p>Foram incluídos exames de TC-t de PCA e exames de TC-t sem pneumonia.</p> <p>Os dados foram coletados em 6 hospitais entre agosto de 2016 e fevereiro de 2020., incluindo 4356 exames de TC-t de 3.322 pacientes.</p> <p>O desempenho diagnóstico foi avaliado pela área sob a curva característica de operação do receptor (AUC), pela sensibilidade e pela especificidade.</p>	<p>A sensibilidade e a especificidade na detecção de COVID-19 foram 90% (114/127) e 96% (294/307), respectivamente, com uma AUC de 0,96 (valor de <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>A sensibilidade e especificidade para detecção de PCA no conjunto de testes independentes foram 87% (152/175) e 92% (239/259), respectivamente, com uma AUC de 0,95 (valor de <math>p &lt; 0,001</math>).</p> <p>Uma rede neural pode assertivamente detectar COVID-19 e diferenciá-la de PCA e outras doenças pulmonares.</p>	<p>Não foi possível comparar exames TC-t de pneumonia causada por SARS-CoV-2 e outros vírus corona.</p> <p>A desvantagem de todos os métodos de aprendizado profundo é a falta de transparência e interoperabilidade. Não é possível visualizar quais recursos são usados pelo modelo para distinguir COVID-19 de PCA.</p> <p>Fatores como idade, peso, reatividade medicamentosa, status imunológico e comorbidades subjacentes, por exemplo, podem alterar as características pulmonares acrescentar viés aos exames de TC de tórax.</p> <p>Este estudo não abordou a categorização da doença em diferentes níveis de gravidade.</p>	<p>Estudo observacional retrospectivo multicêntrico para avaliar o potencial de uma framework automatizada na detecção do COVID-19 por meio de exames TC-t.</p>
<p>Lippi G, Simundic AM, Plebani M.</p>	<p>O objetivo do artigo é fornecer uma visão geral sobre as possíveis vulnerabilidades pré-analíticas e analíticas dos testes de RT-PCR</p>	<p>Embora os diagnósticos para a COVID-19, que agora se tornou pandêmica, esteja aproveitando notavelmente o uso de recursos laboratoriais para diagnosticar a infecção por SARS-CoV-2, a segurança e a qualidade dos testes de RT-PCR</p>		<p>Revisão integrativa que analisa evidências científicas e destaca potenciais vulnerabilidades no diagnóstico de COVID-19 por RT-PCR comparando os</p>

	<p>para diagnosticar infecção por SARS-CoV-2.</p> <p>A qualidade do teste RT-PCR para detectar SARS-CoV-2 pode ser comprometido por vários fatores pré-analíticos e analíticos. Alguns fatores são mais comuns: erros de identificação, coleta, manuseio e armazenamento de amostras, qualidade da amostra, desempenho do ensaio ou do equipamento etc; outros são mais específicos: contaminação da amostra, incorreta incorporação de nucleotídeos etc.</p> <p>Evidências clínicas e epidemiológicas com indicativo positivo para COVID-19 são: probabilidade de exposição, sinais, sintomas, testes diagnósticos negativos, especialmente para outras doenças respiratórias.</p>	<p>continuam sendo de suma importância para fornecer resultados precisos e interpretáveis, independentemente de os testes serem realizados usando analisadores de laboratório convencionais ou com instrumentação portátil de diagnóstico molecular. Infelizmente, não se pode excluir que a qualidade dos testes de RT-PCR para detectar SARS-CoV-2 possa ser comprometida por vários fatores pré-analíticos e analíticos. Algumas são comuns a outras áreas de diagnóstico (por exemplo, erros de identificação, coleta, manuseio e armazenamento da amostra, qualidade da amostra, desempenho do ensaio ou do equipamento), enquanto outras são muito específicas e, portanto, devem ser mais distintamente realizadas (por exemplo, janela de diagnóstico específica do vírus, contaminação da amostra, incorporação incorreta de nucleotídeos, recozimento inespecífico da PCR e assim por diante)</p>		<p>resultados negativos aos achados em exame TC-t</p>
<p>Lv DF, Ying QM, Weng YS, Shen CB, Chu JG, Kong JP, Sun DH, Gao X, Weng XB, Chen XQ.</p>	<p>1 paciente de 54 anos sem histórico de viagem para Wuhan, China, foi internado após apresentar-se ao hospital relatando sintomas de febre, tosse e expectoração nos últimos 6 dias. O paciente foi medicado, submetido a TC-t e amostras sanguíneas foram coletadas para exame.</p>	<p>O teste de RT-PCR é o padrão-ouro para diagnosticar SARS-Cov-2, porém o paciente com suspeita de COVID-19 e RT-PCR negativo não pode ser imediatamente descartado. A condição clínica do paciente, os resultados dos exames de sangue e as imagens de TC-t devem ser levados em consideração</p>	<p>Relato de caso de 1 paciente. Estudo com tamanho limitado.</p>	<p>Estudo observacional prospectivo de relato de caso. Relata a confirmação de COVID-19 em um paciente após quinto teste PT-PCR.</p>

	<p>Apenas após o quinto teste RT-PCR (depois de 16 dias de internação), o resultado foi positivo para COVID-19</p>	<p>Febre, tosse, linfocitopenia e anormalidades em TC-t tem se mostrado características comuns em pacientes com COVID-19, porém não são clinicamente 100% distinguíveis de outras doenças respiratórias infecciosas.</p>		
<p>Ophir Gozes, Maayan Frid-Adar, Hayit Greenspan, Patrick D. Browning, Huangqi Zhang, Wenbin Ji, Adam Bernheim, Eliot Siegel</p>	<p>A TC torácica sem contraste demonstrou ser uma ferramenta eficaz na detecção, quantificação e acompanhamento da doença. Algoritmos de deep learning podem ser desenvolvidos para auxiliar na análise de um número potencialmente grande de exames de TC torácica.</p> <p>Desenvolver ferramentas automatizadas de análise de imagens de TC baseadas em IA para detecção, quantificação e rastreamento de Coronavírus e demonstrar que eles podem diferenciar pacientes com Coronavírus daqueles que não têm a doença.</p> <p>Vários conjuntos de dados internacionais, inclusive de áreas infectadas, foram incluídos. É apresentado um sistema que utiliza modelos robustos de aprendizado profundo em 2D e 3D, modificando e adaptando os modelos de IA existentes e combinando-os com o entendimento clínico. Foram realizados vários experimentos</p>	<p>Os resultados da classificação para casos de Coronavírus vs Não-Coronavírus por estudos de TC torácica foram de 0,996 AUC (IC 95%: 0,989-1,00); em conjuntos de dados de controle chinês e pacientes infectados. Sensibilidade de 98,2%, especificidade de 92,2%. Para análise do tempo dos pacientes com Coronavírus, a saída do sistema permite medições quantitativas para opacidades menores (volume, diâmetro) e visualização das opacidades maiores em um "mapa de calor" baseado em fatias ou em uma exibição de volume 3D. A "pontuação Corona" sugerida mede a progressão da doença ao longo do tempo.</p>		

	<p>retrospectivos para analisar o desempenho do sistema na detecção de suspeitas de características da TC torácica por COVID-19 e avaliar a evolução da doença em cada paciente ao longo do tempo usando uma revisão de volume 3D, gerando um "escore Corona". O estudo inclui um conjunto de testes de 157 pacientes internacionais (China e EUA).</p>			
<p>Patel R, Babady E, Theel ES, Storch GA, Pinsky BA, St George K, Smith TC, Bertuzzi S.</p>	<p>Compara os tipos de testes disponíveis e como eles podem ser úteis diante de uma situação em rápida mudança e nunca antes experimentada. Existem duas grandes categorias de testes SARS – CoV-2: aqueles que detectam o próprio vírus e aqueles que detectam a resposta do host ao vírus. Cada um foi considerado separadamente.</p>	<p>A identificação do RNA viral é feita principalmente pelo método RT-PCR. O RNA é extraído de amostragem nasofaríngea ou orofaríngea, expectoração ou líquido de lavagem broncoalveolar em pacientes com quadro de pneumonia. A carga viral em cada tipo de amostra varia de paciente para paciente e podem mudar ao longo das doenças. RNA viral não equivale a vírus vivo e, portanto, a detecção do RNA viral não significa necessariamente que o vírus possa ser transmitido a partir desse paciente. Ainda assim, esse é o melhor teste atualmente. Deve prioritariamente ser aplicado em pacientes de UTI e/ou hospitalizados com suspeita de COVID-19 assim como profissionais da saúde na linha de frente do tratamento e contenção da pandemia.</p> <p>Testes que detectam a resposta do hospedeiro ao vírus usam anticorpos. Assim, esse teste pode somente resultar em positivo se o paciente estiver na fase IgM, IgA, IgG ou total, o que pode ocorrer apenas após 7 ou 11 dias após infecção viral. Como</p>	<p>A sensibilidade clínica dos testes RT-PCR é desconhecida. Um teste negativo não nega a possibilidade de um indivíduo estar infectado – falso negativo. Um teste positivo, embora provavelmente correto, não descarta a hipótese de contaminação cruzada da amostra, por exemplo – falso positivo.</p> <p>Não há comprovação de que fluidos orais ou nasais sejam tão eficazes quanto amostras orofaríngeas ou nasofaríngeas. Pouco se sabe sobre a efetividade desse teste em pacientes assintomáticos.</p> <p>A maioria dos pacientes soroposítivos convertem entre 7 e 11 dias após a exposição ao vírus, embora alguns pacientes possam desenvolver</p>	<p>Revisão Integrativa que analisa evidências científicas e explica o funcionamento dos testes diagnósticos atualmente disponíveis.</p>

		resultado desse atraso natural, este teste não é útil no cenário de uma doença aguda.	anticorpos mais cedo e outros mais tarde.	
Minzhe Shen, Ying Zhou, Jiawei Ye, Abdu Ahmed Abdullah AL-maskri, Yu Kang, Su Zeng, Sheng Cai	O método baseado na reação em cadeia da polimerase (PCR) é considerado o "padrão ouro" para a detecção de vírus. Vários testes moleculares que empregam métodos não baseados em PCR, como amplificação de ácido nucleico isotérmico (amplificação isotérmica mediada por alça (LAMP) e amplificação baseada em sequência de ácido nucléico), foram desenvolvidos para a detecção do RNA do Coronavírus. Neste trabalho, são revistos várias abordagens atualmente disponíveis para a detecção de Coronavírus.	<p>O RT-PCR é o teste mais amplamente usado, com alta sensibilidade e especificidade, mas sua análise requer vários equipamentos e analistas instruídos, o que só é somente possível em laboratório bem estruturado.</p> <p>O LAMP é um método de amplificação de ácido nucleico ultrasensível que geralmente pode detectar um pequeno número de modelos de DNA ou RNA em aproximadamente uma hora, mas o requisito para altas temperaturas ainda limita sua aplicabilidade.</p> <p>Plataforma de diagnóstico baseada em chip de microarray, a Mobile Analysis Platform (MAP), tem um bom desempenho na identificação de vírus e aceitável limite de detecção. Entretanto, seu alto custo limita a utilização dessa tecnologia na detecção de Coronavírus</p>		Revisão Integrativa que analisa evidências científicas e explica o funcionamento dos testes diagnósticos atualmente disponíveis.
Sun Y, Koh V, Marimuthu K, et al	Os pacientes que foram ao Centro Nacional de Doenças Infecciosas (NCID), Singapura para o teste SARS-CoV-2 entre 26 de janeiro e 16 de fevereiro de 2020 foram analisados. Os pacientes foram auto-referidos, encaminhados de unidades de atenção primária ou foram identificados casos de risco	Dados clínicos e laboratoriais rapidamente verificáveis podem identificar indivíduos com alto risco de COVID-19 e permitir a priorização dos esforços de teste e contenção por PCR. Os resultados básicos dos testes laboratoriais foram cruciais para os modelos de previsão	O modelo proposto é baseado em conjuntos de dados limitados, uma validação adicional com conjuntos de dados maiores e em diferentes contextos aumentaria a confiança em seu desempenho e implementação. O trade-off entre sensibilidade e especificidade também precisará ser considerado - uma sensibilidade maior resultará em um número maior de indivíduos que precisam ser	Estudo caso controle

	<p>pelos esforços nacionais de rastreamento de contatos.</p> <p>Os casos foram definidos como indivíduos que tinham um teste de SARS-CoV-2 PCR positivo e os controles foram definidos como indivíduos para os quais todos os resultados de PCR de SARS-CoV-2 foram negativos.</p>		<p>isolados e testados, enquanto uma especificidade maior excluirá alguns casos de COVID-19.</p>	
<p>Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, Chen H, Mubareka S, Gubbay J, Chan WCW.</p>	<p>O objetivo do artigo de revisão é buscar as tecnologias de diagnóstico e vigilância para SARS-CoV-2 e suas características de desempenho.</p>	<p>Os testes de ácido nucleico são os principais métodos de detecção do COVID-19, sendo que os RT-PCR são os mais utilizados. A confiabilidade dos resultados deste teste depende de condições laboratoriais e manejo do mesmo. O teste total pode ser feito em uma única etapa (mais rápido, porém menos sensível) ou em duas etapas (mais lento, porém mais sensível). Amostragem nasofaríngea, orofaríngea ou amostras de lavagem nasofaríngea ou de aspirado nasal são os tipos de amostra mais recomendadas para detecção do COVID-19. Amostragem nasal e oral podem não conter carga viral suficiente para teste nos primeiros dias da infecção. Em caso de pacientes com muita tosse, recomenda-se amostragem de expectoração, fluido de lavagem broncoalveolar ou aspirados traqueais.</p> <p>Devido à baixa disponibilidade de kits RT-PCR e considerada taxa de falsos negativos, exames TC-t passaram a ser mais amplamente utilizados. As principais características de TC-t de pacientes com COVID-19 é GGO bilaterais e periféricos mais claramente detectados em 0-4 dias após</p>	<p>Resultados negativos de RT-PCR não descartam a hipótese de doença. Esses negativos podem ser resultado de técnicas de amostragem e análise inadequadas, baixa carga viral na área amostrada ou mutações do genoma viral. Outra limitação para esse teste é baixa disponibilidade de kits.</p> <p>Sistemas de tomografia computadorizada são caros, exigem conhecimentos técnicos e não podem especificamente diagnosticar COVID-19.</p>	<p>Revisão integrativa para descrever testes diagnósticos atualmente disponíveis</p>



		<p>aparecimento dos sintomas, seguido por consolidações pulmonares (material fluido ou sólido no tecido pulmonar compressível) ao longo da evolução da doença.</p> <p>Para melhorar os esforços de vigilância, testes sorológicos usando anticorpos são necessários além dos testes de ácido nucleico. Esses testes têm o benefício da detecção após a recuperação, diferentemente dos testes de ácido nucleico. Esses testes são disponibilizados em dispositivos portáteis econômicos, facilitando o exame.</p>		
Zhou M, Zhang X, Qu J	<p>Nesta revisão foi dada uma visão geral dos aspectos epidemiológicos, características etiológicas, clínicas, patológicas e de imagem do COVID-19 e introduziram os últimos avanços no tratamento.</p>	<p>Embora o teste rápido seja mais simples, rápido e barato, ainda não é amplamente utilizado devido a limitações inerentes, como por exemplo, a falsa-negatividade resultante da existência de período de janela, sensibilidade e especificidade do teste rápido não é comparável ao PCR, ausência de critérios de exclusão, tornando-o apenas uma ferramenta de diagnóstico.</p> <p>Além dos cuidados de suporte, nenhum tratamento específico foi estabelecido para o COVID-19.</p>		Revisão para atualização clínica
<b>IgM e IgG</b>				
Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, Dela Cruz CS,	<p>A resposta do hospedeiro contra SARS-CoV-2 para os anticorpos IgA, IgM e IgG foi examinada usando protocolo de ensaio</p>	<p>O tempo médio da detecção de anticorpos IgM e IgA foi de 5 dias após início de sintomas, enquanto o IgG foi detectado 14 dias após início de sintomas,</p>	<p>Cada paciente possui cinética diferente para o desenvolvimento de anticorpos. O tempo médio de aparecimento de anticorpos é,</p>	<p>Estudo observacional prospectivo do tipo coorte para descrever a cinética temporal dos anticorpos IgA, IgM e IgG para SARS-CoV-</p>

<p>Wang Y, Wu C, Xiao Y, Zhang L, Han L, Dang S, Xu Y, Yang Q, Xu S, Zhu H, Xu Y, Jin Q, Sharma L, Wang L, Wang J.</p>	<p>ELISA. Foram coletadas 208 amostras de plasma de 82 casos confirmados (RT-PCR positivo) e 58 prováveis (RT-PCR negativo, mas com manifestações clínicas típicas).</p>	<p>com uma taxa positiva de 85,4%, 92,7% e 77,9%, respectivamente.</p> <p>Nos casos confirmados e prováveis, as taxas positivas de anticorpos IgM foram 75,6% e 93,1%, respectivamente.</p> <p>Testes de anticorpos são mais eficientes no diagnóstico de COVID-19 que testes RT-PCR, porém, somente após 5 dias do início dos sintomas.</p>	<p>portanto, afetado por fatores como quando a amostra foi coletada e quando o início dos sintomas ocorreu em cada paciente.</p>	<p>2 e, a partir daí, avaliar o potencial do teste de anticorpos para diagnosticar COVID-19.</p>
<p>Li, Z., Yi, Y., Luo, X., Xiong, N., Liu, Y., Li, S., Sun, R., Wang, Y., Hu, B., Chen, W., Zhang, Y., Wang, J., Huang, B., Lin, Y., Yang, J., Cai, W., Wang, X., Cheng, J., Chen, Z., Sun, K., Pan, W., Zhan, Z., Chen, L. and Ye, F.</p>	<p>Desenvolvimento de um imunoenensaio de fluxo lateral rápido e simples no ponto de atendimento que pode detectar anticorpos IgM e IgG simultaneamente contra o vírus SARS-CoV-2 no sangue humano em 15 minutos, que podem detectar pacientes em diferentes estágios de infecção. A sensibilidade da detecção clínica e a especificidade deste teste foram medidas usando amostras de sangue coletadas de 397 pacientes com COVID - 19 confirmados por PCR e 128 pacientes negativos em 8 locais clínicos diferentes.</p>	<p>A sensibilidade geral do teste foi de 88,66% e a especificidade foi de 90,63%. Além disso, foram avaliados os resultados do diagnóstico clínico obtidos em diferentes tipos de amostras de sangue venoso e por picada no dedo. Os resultados indicaram grande consistência de detecção entre as amostras de sangue com picada no dedo, soro e plasma de sangue venoso. O ensaio combinado IgM - IgG tem melhor utilidade e sensibilidade em comparação com um único teste de IgM ou IgG. Pode ser usado para a triagem rápida de portadores de SARS - CoV - 2, sintomáticos ou assintomáticos, em hospitais, clínicas e laboratórios de teste.</p>		
<p>Ying Liu, Yueping Liu, Bo Diao, Feifei Ren, Yue Wang, Jinya</p>	<p>A necessidade de teste combinado de anticorpos IgG / IgM está crescendo, mas os dados na avaliação dos índices de</p>	<p>Das 90 amostras positivas para PCR, 77 foram testadas positivas pelo kit de teste SARS-CoV-2 IgG-IgM, produzindo uma sensibilidade de 85,6%. Enquanto isso, das 89 amostras negativas para</p>		

<p>Ding, Qianchuan Huang</p>	<p>diagnóstico foram inadequados. O objetivo deste estudo foi avaliar os índices de diagnóstico de um teste rápido de anticorpos combinados IgG / IgM para SARS-CoV-2. Métodos Foram incluídos 179 pacientes. O soro foi coletado para o teste de anticorpos combinados IgG-IgM e as amostras de swab nasal e faríngea correspondentes foram coletadas para SARS-CoV-2 RT-PCR. De acordo com os resultados do SARS-CoV-2 RT-PCR, os pacientes em estudo foram classificados como grupo positivo para PCR em 90 pacientes e grupo negativo para PCR em 89 pacientes.</p>	<p>PCR, 8 amostras foram detectadas positivas, resultando em uma especificidade de 91%. O valor preditivo positivo, o valor preditivo negativo e a precisão deste kit de teste foram de 95,1%, 82,7% e 88,3%, respectivamente. A eficiência de Kappa entre o kit de teste IgG / IgM e o RT-PCR foi de 0,75. 2. A precisão no subgrupo leve / comum e grave / crítico foi de 73,9% e 97,7%, respectivamente. A precisão nos casos clínicos confirmados, suspeitos e em outros subgrupos de doenças foi de 70%, 60% e 100%, respectivamente. 3. Os pacientes foram divididos em grupos de 0-7, 8-15 e &gt;= 16, de acordo com o tempo desde o início da doença até a coleta da amostra. Sensibilidade, especificidade e precisão nesses três grupos foram 18,8%, 77,8% e 40%; 100%, 50% e 87,5%; 100%, 64,3% e 93,9%, respectivamente.</p> <p>A sensibilidade e a especificidade deste kit de teste combinado de IgG / IgM de fácil uso foram adequadas, além de um tempo de resposta curto, sem requisitos específicos para equipamentos adicionais ou técnicos qualificados, todos eles contribuíram coletivamente para sua competência para testes em massa. No estágio atual, ele não pode substituir o RT-PCR do ácido nucleico SARA-CoV-2, mas pode ser servido como uma opção complementar para o RT-PCR. A combinação do kit de teste combinado RT-PCR e IgG-IgM pode fornecer mais informações sobre o diagnóstico de infecção por SARS-CoV-2.</p>		
----------------------------------	---	---	--	--

## 6 – CONCLUSÃO

Dentre as ferramentas atualmente disponíveis para diagnóstico de COVID-19, técnicas moleculares são as únicas que podem legitimamente identificar o novo Coronavírus (SARS-CoV-2). Elas são categorizadas em testes de ácido nucléico e testes de proteína, sendo que o primeiro identifica o patógeno e o segundo identifica seus anticorpos.

Os testes de ácido nucléico são feitos a base de diferentes técnicas, como LAMP, DNA microarray e RT-PCR; sendo a última (reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa) a técnica mais amplamente utilizada por apresentar maior sensibilidade e especificidade, e por necessitar de menos requisitos laboratoriais quando comparada a técnica LAMP, ainda que demande certa complexidade laboratorial para sua execução. A técnica consiste em analisar o RNA viral de amostras coletadas do paciente. Recomenda-se amostragem nasofaríngea, orofaríngea ou amostras de lavagem nasofaríngea ou de aspirados nasais (trato respiratório superior). Amostragem nasal e oral podem não conter carga viral suficiente para identificação do SARS-CoV-2, podendo resultar em falso negativo. Em caso de pacientes com muita tosse e irritação, recomenda-se amostragem de expectoração, fluido de lavagem broncoalveolar ou aspirados traqueais (trato respiratório inferior).

As taxas de detecção dos testes RT-PCR variam de paciente para paciente, de acordo com o local do trato amostrado e com o curso da doença (aumento ou diminuição da carga viral). Alguns estudos mostraram uma sequência de resultados falso-negativos. A confiabilidade do resultado depende das condições laboratoriais, das técnicas de amostragem e análise e da carga viral da área amostrada.

O RT-PCR deve ser prioritariamente aplicado em pacientes de UTI e pacientes hospitalizados com forte suspeita de COVID-19, assim como profissionais envolvidos no tratamento e contenção da pandemia. Vale ressaltar que a identificação do RNA viral não necessariamente indica que o vírus está vivo e que o hospedeiro é um agente transmissor. Vale, ainda, ressaltar que RT-PCR positivos, ainda que muito provavelmente corretos, não podem ser 100% validados. Este teste busca detectar a presença de SARS-CoV-2, ou seja, não é capaz de diagnosticar pacientes que anteriormente tiveram COVID-19 e foram curados. Por fim, kits RT-PCR estão sendo desenvolvidos e disponibilizados (vendidos), porém, a alta demanda de kits, custo de fabricação e requisitos laboratoriais para execução dos testes dão margem a outras metodologias de detecção da COVID-19.

Os testes de proteína consistem em avaliar a resposta imunológica do hospedeiro ao vírus. A presença de patógeno em um hospedeiro iniciará uma série de respostas do sistema imunológico, com produção inicial de imunoglobulinas M (IgM) seguida por outros anticorpos, a destacar, IgA e IgG. A detecção é feita avaliando a resposta de anticorpos (amostra de sangue colhido) ao SARS-CoV-2 presentes no material de teste. Pesquisas mostram que, somente após 5~11 dias do início de sintomas de COVID-19, o paciente possui carga de anticorpos suficientes para teste conclusivo. Devido ao atraso natural, este teste não é muito útil no cenário de doença aguda. Sendo assim, ele é um teste rápido e complementar, mas não substitui o RT-PCR. Eles são disponibilizados em dispositivos portáteis econômicos e permite diagnosticar pacientes suspeitos de COVID-19, nunca se esquecendo do prazo médio de 5~11 dias.

Vale ressaltar que esse teste não necessariamente diagnostica COVID-19, apenas identifica se o paciente possui ou não anticorpos para SARS-CoV-2, ou seja, se esteve (ou está) com COVID-19. Supondo que haja imunização pós-contaminação e que o paciente já não mais apresenta sintomas, este teste permite liberar o paciente para retornar às atividades do cotidiano, além de habilitá-lo a participar de estudos de neutralização terapêutica, profilática da doença e estudos de avaliação de risco de desenvolvimento de outras doenças. Este teste permite ainda avaliar a sensibilidade dos testes RT-PCR.

Ainda que não podendo legitimar COVID-19, distingui-la com validade de outras doenças respiratórias, a TC-t é uma técnica que tem sido amplamente utilizada e recomendada durante a pandemia do novo Coronavírus. Muitos autores mostraram que diagnósticos clínicos positivos ao COVID-19 por meio de exames de TC-t anteciparam muitos resultados positivos de RT-PCR (que antes davam negativo – falso negativo). Sendo assim, ainda que RT-PCR e teste de anticorpos resulte em negativo, é necessário cautela para conclusão de negativo a COVID-19. Os estudos mostraram que os principais achados em TC-t para COVID-19 são GGO bilaterais e periféricos mais claramente detectados em 0~4 dias após início de sintomas seguidos por consolidações pulmonares (material fluido ou sólido no tecido pulmonar compressível) com ou sem aumento vascular, sinais de broncograma aéreo e espessamento do septo interlobular.

Para potencializar a confiabilidade do resultado diagnóstico a COVID-19, deve-se:

Instruir equipes para executarem técnicas de amostragem nasofaríngea e orofaríngea com qualidade, além de gerenciarem e armazenarem corretamente as amostras. Combinar os resultados dos testes RT-PCR com:

- Evidência clínica e epidemiológica (probabilidade de exposição, sinais e sintomas, especialmente respiratórios); e
- TC-t com GGO bilaterais e periféricos, consolidações pulmonares, sinais de broncograma aéreo e espessamento do septo interlobular.

Reavaliar continuamente pacientes graves que anteriormente apresentaram RT-PCR negativo.

## REFERÊNCIAS

- Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, Kim BT, Kim SJ. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol*. 2020 Mar 28.
- Caruso D, Zerunian M, Polici M, Pucciarelli F, Polidori T, Rucci C, Guido G, Bracci B, de Dominicis C, Laghi A. Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology*. 2020 Apr 3:201237. doi: 10.1148/radiol.2020201237. Online ahead of print.
- Chunqin Longb, Huaxiang Xuc, Qinglin Shend, Xianghai Zhangb, Bing Fana, Chuanhong Wangc, Bingliang Zenga, Zicong Lia, Xiaofen Lia, Honglu Lia. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *European Journal of Radiology* 126 (2020) 108961.
- Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, Dela Cruz CS, Wang Y, Wu C, Xiao Y, Zhang L, Han L, Dang S, Xu Y, Yang Q, Xu S, Zhu H, Xu Y, Jin Q, Sharma L, Wang L, Wang J. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 21:ciaa310. doi: 10.1093/cid/ciaa310. Online ahead of print.
- Hao W, Li M. Clinical diagnostic value of CT imaging in COVID-19 with multiple negative RT-PCR testing. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Mar 13:101627. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101627. Online ahead of print.
- Jin Y, Wang M, Zuo Z, Fan C, Ye F, Cai Z, Wang Y, Cui H, Pan K, Xu A. Diagnostic value and dynamic variance of serum antibody in Coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis*. 2020 Apr 3:S1201-9712(20)30198-3. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.065. Online ahead of print.
- Kimball A, Hatfield KM, Arons M, et al (2020) Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility —. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 69:377–381.
- Konrad R, Eberle U, Dangel A, Treis B, Berger A, Bengs K, Fingerle V, Liebl B, Ackermann N, Sing A. Rapid establishment of laboratory diagnostics for the novel Coronavirus SARS-CoV-2 in Bavaria, Germany, February 2020. *Euro Surveill*. 2020 Mar.
- Li L, Qin L, Xu Z, Yin Y, Wang X, Kong B, Bai J, Lu Y, Fang Z, Song Q, Cao K, Liu D, Wang G, Xu Q, Fang X, Zhang S, Xia J, Xia J. Artificial Intelligence Distinguishes COVID-19 from Community Acquired Pneumonia on Chest CT. *Radiology*. 2020 Mar 19:200905. doi: 10.1148/radiol.2020200905. Online ahead of print.
- Li, Z., Yi, Y., Luo, X., Xiong, N., Liu, Y., Li, S., Sun, R., Wang, Y., Hu, B., Chen, W., Zhang, Y., Wang, J., Huang, B., Lin, Y., Yang, J., Cai, W., Wang, X., Cheng, J., Chen, Z., Sun, K., Pan, W., Zhan, Z., Chen, L. and Ye, F. (2020), Development and Clinical Application of A Rapid IgM-IgG Combined Antibody Test for SARS-CoV-2 Infection Diagnosis. *J Med Virol*. Accepted Author Manuscript. doi:10.1002/jmv.25727.
- Lippi G, Simundic AM, Plebani M. Potential preanalytical and analytical vulnerabilities in the laboratory diagnosis of Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Chem Lab Med*. 2020 Mar 16:/j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0285/cclm-2020-0285.xml. doi: 10.1515/cclm-2020-0285. Online ahead of print.

Lv DF, Ying QM, Weng YS, Shen CB, Chu JG, Kong JP, Sun DH, Gao X, Weng XB, Chen XQ. Dynamic change process of target genes by RT-PCR testing of SARS-Cov-2 during the course of a Coronavirus Disease 2019 patient. *Clin Chim Acta*. 2020 Mar 27.

Minzhe Shen, Ying Zhou, Jiawei Ye, Abdu Ahmed Abdullah AL-maskri, Yu Kang, Su Zeng, Sheng Cai. Recent advances and perspectives of nucleic acid detection for Coronavirus. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2020. ISSN 2095-1779, <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.02.010>.

Ophir Gozes, Maayan Frid-Adar, Hayit Greenspan, Patrick D. Browning, Huangqi Zhang, Wenbin Ji, Adam Bernheim, Eliot Siegel. Rapid AI Development Cycle for the Coronavirus (COVID-19) Pandemic: Initial Results for Automated Detection & Patient Monitoring using Deep Learning CT Image Analysis. *arXiv:2003.05037*. 2020.

Patel R, Babady E, Theel ES, Storch GA, Pinsky BA, St George K, Smith TC, Bertuzzi S. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *mBio*. 2020 Mar 26.

Singhal, T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *The Indian Journal of Pediatrics*, 13 mar. 2020.

Sun Y, Koh V, Marimuthu K, et al (2020) Epidemiological and Clinical Predictors of COVID-19. *Clin Infect Dis* 1–31. doi:10.1093/cid/ciaa322.

Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, Chen H, Mubareka S, Gubbay J, Chan WCW. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano*. 2020 Mar 30. doi: 10.1021/acsnano.0c02624. Online ahead of print.

Ying Liu, Yueping Liu, Bo Diao, Feifei Ren, Yue Wang, Jinya Ding, Qianchuan Huang. Diagnostic Indexes of a Rapid IgG/IgM Combined Antibody Test for SARS-CoV-2. *medRxiv* 2020.03.26.20044883; doi: 10.1101/2020.03.26.20044883.

Zhou M, Zhang X, Qu J (2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med* 2019:1–10. doi: 10.1007/s11684-020-0767-8.

# TRATAMENTO



## **Tratamentos disponíveis para o COVID-19.**

- Os pacientes devem ser mantidos na cama e monitorados de perto quanto a sinais vitais e níveis de saturação de oxigênio. O tratamento de suporte deve ser assegurado, incluindo suprimento suficiente de energia e fluido, manutenção de eletrólitos e homeostase ácido-base.
- SINGHAL (2020) afirma que para doenças leves, o paciente deve ser tratado em casa, hidratando-se, nutrindo-se e controlando a febre e tosse.
- Os tratamentos mais utilizados são relacionados ao trato respiratório, sendo necessário suporte respiratório tais como ventilação não invasiva ou ventilação mecânica. Além disso são utilizadas terapias medicamentosas que, diante de experiências vivenciadas em outras doenças, como MERS-CoV e SARS-CoV, foi possível realizar testes com alguns medicamentos.

### **Resposta Rápida**

Nota técnica sobre Tratamentos, para subsidiar na tomada de decisões durante o enfrentamento da pandemia.

#### **1 – SITUAÇÃO ATUAL**

- COVID-19 é a doença provocada pelo SARS-CoV-2 ( Coronavírus do tipo 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave), inicialmente isolado na China, em Dezembro de 2019; com rápida transmissão regional e posterior expansão para outros países asiáticos, Austrália, Europa, América e África, no que se denomina Pandemia (declarada pela Organização Mundial da Saúde, OMS, em 11/03/2020);
- A doença tem um espectro de manifestação clínica amplo desde sintomas frustros de um simples resfriado ou acometimento de vias aéreas superiores (pouco mais de 80% dos casos), até quadros graves de acometimento pulmonar bilateral com rápida e grave insuficiência respiratória (estima-se que até 6% das internações hospitalares evoluem para SARS e necessitam de assistência ventilatória artificial em ambiente especial de cuidados intensivos – unidade de tratamento intensivo, UTI);
- Estima-se que a curva de expansão do perfil epidemiológico do SARS-CoV-2 no Brasil está em franca ascensão, demandando os serviços de saúde pública do Sistema Único de Saúde (SUS) e exigindo medidas emergenciais com relação a tratamentos, medicamentos e diagnósticos.

## **2 – OBJETIVO**

Apresentar os Tratamentos utilizados no mundo, considerando efetiva resposta à emergência sanitária da pandemia do SARS-CoV-2 no Brasil.

## **3 – QUESTÃO DE INVESTIGAÇÃO**

A seguinte pergunta foi formulada aos pesquisadores:

Qual a viabilidade do NIATS elaborar um estudo ou nota técnica que nos subsidie na tomada de decisões durante o enfrentamento da pandemia, sobre tratamentos?

## **4 – METODOLOGIA**

A metodologia aplicada a este estudo é a Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS). Não se aplicaram ferramentas de avaliação de qualidade metodológica para este trabalho, considerando que os resultados de estudos referentes às repercussões da pandemia do SARS-CoV-2 são ainda preliminares, dada a recente e abrupta impactação desta emergência sanitária nos serviços de saúde pública, de forma global.

## **5 – ACHADOS DA REVISÃO**

Para responder à questão, 4 pesquisadores foram alocados, de forma independente.

### Tratamentos disponíveis para o COVID-19.

Autores	Método	Conclusão	Limitações	Desenho de Estudo
<b>Cânula nasal de alto fluxo</b>				
ARABI; FOWLER; HAYDEN	Cânula nasal de alto fluxo	Os autores relataram que a cânula nasal de alto fluxo previne a intubação em pacientes que apresentam parada respiratória com hipoxemia aguda	Os autores não relataram as limitações.	Revisão narrativa
<b>Imunoglobulina intravenosa</b>				
LI, T	Imunoglobulina intravenosa	A infusão intravenosa precoce de imunoglobulina humana é recomendada para pacientes críticos, com base em sua condição clínica, em 0,25-0,5 g / (kgxd), por 3-5 dias.	O autor não relatou limitações.	Revisão
CHEN et al.	Imunoglobulina intravenosa	Segundo o autor, identificar precocemente tratamento oportuno para casos críticos é fundamental. O autor recomenda o uso de imunoglobulina intravenosa para aumentar a capacidade de anti-infecção em pacientes graves. Para pacientes com SDRA, recomenda-se esteroides, pelo menor tempo de tratamento.	Os autores relatam que o estudo apresenta várias limitações. Apenas 99 pacientes confirmados com COVID-19 foram incluídos, os casos suspeitos, mas não diagnosticados, foram descartados nas análises. Chen et al., afirma que informações mais detalhadas do paciente, principalmente em relação	Estudo descritivo

			aos resultados clínicos, não estavam disponíveis no momento da análise; no entanto, os dados deste estudo permitem uma avaliação precoce das características epidemiológicas e clínicas da pneumonia 2019-nCoV em Wuhan, China.	
TAISHENG Li, Hongzhou Lu e Wenhong Zhang	Imunoglobulina intravenosa precoce e terapia de anticoagulação com heparina de baixo peso molecular	Segundo Taisheng Li observou anormalidades significativas na coagulação e propôs o uso de imunoglobulina intravenosa precoce e terapia de anticoagulação com heparina de baixo peso molecular.	Relatos baseado na experiência de profissionais.	Trabalho de consenso de especialistas.
<b>Imunoterapia passiva baseada em anticorpos monoclonais</b>				
SHANMUGARA J et al.	Imunoterapia passiva baseada em anticorpos monoclonais.	Os autores relataram que o SARS-CoV-2 utiliza o mesmo receptor de superfície celular, agentes potenciais de bloqueio para impedir a entrada do SARS. Assim, os anticorpos monoclonais direcionados à proteína spike em SARS-CoV e MERS-CoV mostraram resultados promissores in vitro e in vivo, os quais podem ser potencialmente eficazes contra o SARS-CoV-2.	Nenhum anticorpo monoclonal foi comercializado com sucesso. A produção em escala de anticorpos monoclonais é trabalhosa, dispendiosa e demorada.	Artigo de revisão
<b>Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)</b>				

ARABI; FOWLER; HAYDEN	Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)	Os autores afirmam que é provável que a ECMO esteja associada a melhores resultados quando usada em pacientes com insuficiência orgânica limitada e bom estado funcional pré-mórbido. A ECMO deve ser considerada para pacientes que falham em outras estratégias de oxigenação de acordo com as características individuais do paciente e uma determinação de risco-benefício.	É provável que a ECMO esteja associada a melhores resultados quando usada em pacientes com insuficiência de órgãos limitada e bom estado funcional pré-mórbido	Revisão narrativa
GUO et al.	Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)	Para pacientes com hipoxemia refratária, os autores reforçaram a recomendação da OMS.	Os autores não relataram as limitações.	Revisão
LI, T	Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)	Li recomenda a oxigenação por membrana extracorpórea para pacientes que apresentam a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) mais grave	O autor não relatou limitações.	Revisão
<b>Oxigenoterapia</b>				
GUO ET AL.	Oxigenoterapia	Os autores afirmam que os tratamentos atuais contra o COVID-19 se concentram no suporte respiratório e sintomático. Eles relatam que a maioria dos pacientes responderam a oxigenoterapia	Os autores não relataram as limitações.	Revisão
LI, T	Oxigenoterapia	O autor relata que pacientes com hipoxemia devem receber oxigenoterapia imediatamente e manter nível de saturação de oxigênio no sangue de pelo menos 90% em homens e mulheres e, em mulheres grávidas a saturação deve ficar entre 92% a 95%.  Pacientes com hipoxemia leve devem ser colocados em cânula nasal, 5L/min. Se o paciente estiver piorando, a cânula nasal de alto fluxo deve ser considerada, começando com 20L/min e aumentando gradualmente para 50-60L/min. A fração de oxigênio deve ser ajustada de acordo com a saturação de oxigênio.	O autor não relatou limitações.	Revisão

<b>Posição prona</b>				
ARABI; FOWLER; HAYDEN	Posição prona	<p>Um ensaio clínico randomizado multicêntrico (n =474, sendo que 60% com pneumonia) demonstrou que a aplicação precoce da posição prona (pelo menos 16hs por sessão) em pacientes com SRDA grave (PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> &lt;150 mmHg, com FiO<sub>2</sub> ≥ 0,6, PEEP ≥ 5 cmH<sub>2</sub>O e volume corrente próximo a 6 ml / kg de peso corporal previsto) resultaram em diminuição da mortalidade.</p> <p>A posição prona em pacientes com SDRA grave relacionada à doença aviária A (H7N9) foi associada a uma melhora da oxigenação, sustentada após o retorno à posição supina e à diminuição da retenção de dióxido de carbono</p>	Os autores não relataram as limitações.	Revisão narrativa
<b>Ventilação invasiva</b>				
ARABI; FOWLER; HAYDEN	Ventilação invasiva	Segundo os autores, baseado nas evidências atuais, os pacientes com SRDA (Síndrome do desconforto respiratório agudo) devido a RVI (infecções virais respiratórias) devem ser tratados com estratégia de proteção pulmonar com baixos volumes correntes (6ml /kg de peso corporal previsto) e pressões de platô < 30 a 35 cmH <sub>2</sub> O. Ainda, relataram baseado em um estudo de metá-análise, que níveis mais altos de pressão expiratória final positiva (PEEP) estão associados a uma melhor sobrevida entre o subgrupo de pacientes com SDRA (definido por PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> ≤ 200 mmHg). Assim, os autores Arabi, Fowler e Hayden afirmam que a titulação da PEEP para obter uma oxigenação ideal, talvez sem manobras de recrutamento agressivas, continua sendo uma estratégia razoável para a maioria dos pacientes.	Os autores não relataram as limitações.	Revisão narrativa
LI, T	Ventilação invasiva	A intubação endotraqueal deve ser realizada por um médico experiente com EPI.	O autor não relatou limitações.	Revisão

SINGHAL	Terapia intensiva	Em pacientes hipóxicos, Singhal indica o fornecimento de oxigênio por meio de pontas nasais, máscara facial, cânula nasal de alto fluxo ou ventilação não invasiva. Recomenda-se também o uso de ventilação invasiva e suporte extra de oxigênio de membrana extracorpórea. Em caso de co-infecções, indica-se o uso de antibióticos e antifúngicos.	O autor não relatou limitações.	Revisão
<b>Ventilação oscilatória de alta frequência (HFOV)</b>				
ARABI; FOWLER; HAYDEN	Ventilação oscilatória de alta frequência (HFOV)	Os autores descrevem que a HFOV tem sido utilizada como terapia de resgate para os pacientes que não respondem à ventilação convencional. No entanto, uma metanálise de 1552 pacientes (55% com pneumonia) constatou que o efeito do tratamento HFOV dependia da gravidade basal da hipoxemia com danos entre pacientes com leve a moderada SRDA, mas possivelmente diminuiu a mortalidade em pacientes com SRDA muito grave.	Os autores não relataram as limitações.	Revisão narrativa
<b>Ventilação não-invasiva (VNI)</b>				
ARABI; FOWLER; HAYDEN	Ventilação não-invasiva (VNI)	Com base nas evidências disponíveis, a VNI em pacientes com infecção viral respiratória (RVI) grave pode ser usada em pacientes selecionados em estágios iniciais e em formas mais leves de insuficiência respiratória hipoxêmica aguda,	Excluindo pacientes em choque ou falência de múltiplos órgãos, sendo que, para pacientes que não mostram sinais de recuperação precoce, a VNI pode atrasar, mas não evitar a ventilação invasiva	Revisão narrativa
LI, T	Ventilação não-invasiva	O autor considera o uso de ventilação não-invasiva apenas para pacientes que podem tolerar.	O autor não relatou limitações.	Revisão

## 6 – CONCLUSÃO

Não há tratamento específico aprovado ainda para tratar pacientes com COVID-19. Os cuidados clínicos atuais utilizados em pacientes hospitalizados incluem oxigenoterapia, antibióticos, drogas antivirais para influenza e suporte respiratório em cuidado intensivo (UTI) quando necessário. Até agora, como medida preventiva, o distanciamento social ajuda a prevenir a transmissão do Coronavírus. No geral, os pacientes com sintomas de COVID-19 requerem auto isolamento, contudo, os tratamentos de suporte podem reduzir os sintomas causados pelo Coronavírus, são eles: descansar, manter-se hidratado, monitoramento da temperatura, consultar os profissionais de saúde sobre o uso de medicamentos sem receita, cobrir a boca ao tossir e espirrar, manter uma distância de pelo menos 1 metro de outros membros da casa, lavar as mãos regularmente com água e sabão, desinfetar superfícies e objetos com frequência, auto-isolamento de outros membros da casa, evitar o compartilhamento de utensílios da casa e se possível, considerar o uso de produtos descartáveis para comer.

## REFERÊNCIAS

- ARABI, Y. M.; FOWLER, R.; HAYDEN, F. G. *Critical care management of adults with community-acquired severe respiratory viral infection. Intensive Care Medicine*. [S.l.]: Springer, 1 fev. 2020.
- CHEN, N. *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel Coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, v. 395, n. 10223, p. 507–513, 15 fev. 2020.
- GUO, Yan-Rong *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research*, v. 7, n. 1, dez. 2020.
- TAISHENG Li, Hongzhou Lu e Wenhong Zhang (2020). Clinical observation and management of COVID-19 patient. *Emerging Microbes & Infections*. 9: 1, 687-690, DOI: [10.1080 / 22221751.2020.1741327](https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1741327)
- LI, T. Diagnosis and clinical management of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: an operational recommendation of Peking Union Medical College Hospital (V2.0). *Emerging Microbes & Infections*, v. 9, n. 1, p. 582–585, 1 jan. 2020.
- SHANMUGARAJ *et al.* Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 2020. Disponível em: [http://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2020/03/5\\_AP-200220-0773.pdf](http://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2020/03/5_AP-200220-0773.pdf).
- SINGHAL, T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *The Indian Journal of Pediatrics*, 13 mar. 2020.



# **INTERVENÇÃO FARMACOLÓGICA**

## **Medicamentos utilizados no combate a COVID-19**

- Os pacientes devem ser mantidos na cama e monitorados de perto quanto a sinais vitais e níveis de saturação de oxigênio. O tratamento de suporte deve ser assegurado, incluindo suprimento suficiente de energia e fluido, manutenção de eletrólitos e homeostase ácido-base.
- SINGHAL (2020) afirma que para doenças leves, o paciente deve ser tratado em casa, hidratando-se, nutrindo-se e controlando a febre e tosse.
- Os tratamentos mais utilizados são relacionados ao trato respiratório, sendo necessário suporte respiratório tais como ventilação não invasiva ou ventilação mecânica. Além disso são utilizadas terapias medicamentosas que, diante de experiências vivenciadas em outras doenças, como MERS-CoV e SARS-CoV, foi possível realizar testes com alguns medicamentos.

## **Resposta Rápida**

Nota técnica sobre Medicamentos, para subsidiar na tomada de decisões durante o enfrentamento da pandemia.

### **1 – SITUAÇÃO ATUAL**

- COVID-19 é a doença provocada pelo SARS-CoV-2 (coronavírus do tipo 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave), inicialmente isolado na China, em Dezembro de 2019; com rápida transmissão regional e posterior expansão para outros países asiáticos, Austrália, Europa, América e África, no que se denomina Pandemia (decretada pela Organização Mundial da Saúde, OMS, em 11/03/2020);
- A doença tem um espectro de manifestação clínica amplo desde sintomas frustros de um simples resfriado ou acometimento de vias aéreas superiores (pouco mais de 80% dos casos), até quadros graves de acometimento pulmonar bilateral com rápida e grave insuficiência respiratória (estima-se que até 6% das internações hospitalares evoluem para SARS e necessitam de assistência ventilatória artificial em ambiente especial de cuidados intensivos – unidade de tratamento intensivo, UTI);
- Estima-se que a curva de expansão do perfil epidemiológico do SARS-CoV-2 no Brasil está em franca ascensão, demandando os serviços de saúde pública do Sistema Único de Saúde (SUS) e exigindo medidas emergenciais com relação a tratamentos, medicamentos e diagnósticos.

## **2 – OBJETIVO**

Apresentar os Medicamentos utilizados no mundo, considerando efetiva resposta à emergência sanitária da pandemia do SARS-CoV-2 no Brasil.

## **3 – QUESTÃO DE INVESTIGAÇÃO**

A seguinte pergunta foi formulada aos pesquisadores:

Qual a viabilidade do NIATS elaborar um estudo ou nota técnica que nos subsidie na tomada de decisões, durante o enfrentamento da pandemia, sobre medicamentos?

## **4 – METODOLOGIA**

A metodologia aplicada a este estudo é a Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS). Não se aplicaram ferramentas de avaliação de qualidade metodológica para este trabalho, considerando que os resultados de estudos referentes às repercussões da pandemia do SARS-CoV-2 são ainda preliminares, dada a recente e abrupta impactação desta emergência sanitária nos serviços de saúde pública, de forma global.

## **5 – ACHADOS DA REVISÃO**

Para responder à questão, 4 pesquisadores foram alocados, de forma independente.

**Tabela 1: Medicamentos utilizados no combate a COVID-19**

Autores	Método	Conclusão	Limitações	Desenho de Estudo
<b>Hidroxicloroquina e azitromicina</b>				
Colson et al. (2020)	Os autores relataram a eficácia do tratamento da COVID-19 com uso da cloroquina e hidroxiclороquina diante de estudos <i>in vitro</i> e ensaios clínicos na China.	<p>Resultados de estudo realizado em atividade <i>in vitro</i> da cloroquina contra o SARS-CoV-2, mostrou-se eficaz no tratamento de pneumonia nos pacientes com COVID-19.</p> <p>Ensaio clínico realizado na China, com mais de 100 pacientes, mostraram que a cloroquina reduz o tempo de internação e possui resultados positivos em relação à pneumonia.</p> <p>Para os autores, a hidroxiclороquina possui o mesmo mecanismo de ação da cloroquina, podendo, portanto, ser utilizado no tratamento da COVID-19.</p>	A pesquisa foi baseada em dados de pesquisa <i>in vitro</i> e alguns ensaios clínicos que ainda estão em andamento.	Artigo original
Cortegiani, Andrea et al (2020)	Realizamos uma revisão sistemática das bases de dados PubMed e EMBASE para encontrar artigos que fornecem informações sobre a eficácia e segurança das formulações relacionadas à cloroquina em pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2. Nenhuma	Existe uma justificativa pré-clínica e evidências suficientes sobre a eficácia da cloroquina no tratamento do COVID-19.	-	Revisão sistemática.

	restrição de idioma foi imposta. A busca foi expandida usando um método de bola de neve aplicado às referências de artigos recuperados.			
Deretic & Timmins (2020)	Pesquisa <i>in vitro</i> em células epiteliais respiratórias utilizando azitromicina e outros medicamentos para avaliar o efeito causados.	Como resultados, os autores relataram que a azitromicina e a ciprofloxacina controla o pH das células epiteliais respiratórias e redução da aderência da bactéria às células epiteliais do pulmão.  Diante dos benefícios do uso da cloroquina, hidroxicloroquina e azitromimicina, os autores sugerem realizações de ensaios clínicos com a utilização da ciprofloxacina uma vez esse medicamento também pode ter efeitos semelhantes nas células quando comparados à azitromicina.	Estudo de hipótese para testar o medicamento ciprofloxacina no combate ao novo coronavírus, com base em uma pesquisa <i>in vitro</i> em células epiteliais utilizando a azitromicina.	Artigo original
E. de S. Oliveira and A. C. L. N. de Moraes	Hidroxicloroquina e Cloroquina	Os autores evidenciam as doses de Cloroquina e Hidroxicloroquina recomendadas pelo Ministério da Saúde e ressaltam que a Hidroxicloroquina em uso prolongado é melhor do que a Cloroquina, pois permite a utilização de doses mais altas e possui poucas interações com outros medicamentos.	Não foram mencionadas	Artigo de revisão
FANTINI, Jacques et al.	Utilizaram uma combinação de abordagens de modelagem estrutural e molecular e mostraram que a cloroquina (CLQ), uma das drogas atualmente sob investigação para o tratamento de SARS-CoV-2, liga ácidos siálicos e gangliosídeos com alta afinidade. Além disso, observaram que, na presença de CLQ (ou do derivado hidroxicloroquina mais ativo, CLQ-OH), o pico viral não é mais capaz de ligar gangliosídeos.	A identificação desse novo mecanismo de ação do CLQ e CLQ-OH apoia o uso desses medicamentos para curar pacientes infectados com SARS-CoV-2, podendo interromper a pandemia.	-	Experimental em laboratório ( <i>in vitro</i> ).

<p>J. Gao, Z. Tian, and X. Yang. (2020)</p>	<p>Os autores escreveram uma carta de recomendação baseado em experiência em doenças pré-existentes e em um estudo realizado com mais de 100 pacientes que receberam cloroquina no tratamento da COVID-19.</p>	<p>Diante da experiência vivida por outras doenças, o Conselho de Estado da China, relatou em um informativo à eficácia e segurança aceitável no tratamento de pneumonia associada ao COVID-19.</p> <p>Resultados com mais de 100 pacientes demonstrou que o fosfato de cloroquina inibe o agravamento da pneumonia, promove uma inibição do vírus e o encurtamento da doença.</p>	<p>Estudo baseado em evidências científicas de outras doenças e de um estudo em uma população com mais de 100 pacientes com COVID-19, não relatando a forma como foi conduzida esse estudo.</p>	<p>Carta Narrativa</p>
<p>Gao; Tiang; Yang</p>	<p>Fosfato de cloroquina ou hidroxicloroquina</p>	<p>Segundo os autores, as atividades antivirais e anti-inflamatórias da cloroquina podem ser responsáveis pela eficácia no tratamento de pacientes com pneumonia por COVID-19. Nos primeiros estudos in vitro, foi verificado que a cloroquina bloqueia a infecção por COVID-19 em baixa concentração micromolar. E os resultados obtidos em mais de 100 pacientes foram satisfatórios. Além disso, a cloroquina é uma droga barata e segura, usada há mais de 70 anos.</p>	<p>Os autores não relataram as limitações.</p>	<p>Ensaio clínico multicêntrico</p>
<p>Gautret et al. (2020)</p>	<p>36 pacientes positivo para o COVID-19 foram incluídos neste estudo.</p> <p>Pacientes com alergia à hidroxicloroquina ou azitromicina, grávidas ou amamentando foram excluídos(as) do estudo.</p> <p>Os pacientes que se recusaram a participar do tratamento ou àqueles que se enquadraram nos critérios de exclusão formaram o grupo controle para o estudo.</p> <p>Os pacientes foram observados por 14 dias, sendo a coleta de dados e o tratamento iniciados no primeiro dia. Os pacientes recebiam um exame clínico padronizado todos os dias e,</p>	<p>O principal resultado que os autores chegaram foi que no dia 6 de tratamento, os pacientes que receberam a hidroxicloroquina tiveram uma probabilidade maior de testar negativo para o vírus SARS-CoV-2, quando comparados ao grupo controle.</p> <p>Além disso, perceberam que os 6 pacientes que se trataram com hidroxicloroquina e azitromicina apresentaram resultado negativo no sexto dia de tratamento.</p> <p>Os autores relataram que a eficácia do tratamento utilizando a combinação dos dois medicamentos deveu-se ao fato da</p>	<p>Estudo não randomizado e aberto, número de amostra pequeno (n = 36)</p>	<p>Ensaio clínico não randomizado.</p>

	<p>quando possível, uma amostra nasofaríngea era coletada.</p> <p>Os pacientes receberam 200 mg de hidroxicloroquina por via oral, 3 vezes ao dia durante 10 dias. O grupo controle recebeu os cuidados habituais. Além disso, 6 pacientes do grupo intervenção também receberam azitroicina para prevenir a infecção bacteriana.</p>	<p>potente eficácia da hidroxicloroquina e a um potencial efeito sinérgico da azitromicina.</p>		
Kupferschmidt & Cohen (2020)	<p>Os autores relataram possíveis tratamentos baseados em doenças pré-existentes, destacando vantagens e desvantagens de cada.</p>	<p>A cloroquina e hidroxicloroquina teve maior atenção devido ao resultado positivo em pequenos estudos. Os medicamentos mostraram ser eficazes na inibição do vírus, porém com a necessidade de uma dosagem alta, o que pode aumentar os riscos de toxicidade grave.</p> <p>Estudos têm mostrado a eficácia do tratamento utilizando a hidroxicloroquina, entretanto, trata-se de estudos não randomizados e sem resultados clínicos, como óbitos.</p>	<p>Alguns medicamentos foram destacados perante à semelhança da COVID-19 com doenças pré-existentes, como as contaminadas pelo vírus SARS e MERS, não possuindo evidências científicas comprovadas desses medicamentos em relação ao novo Coronavírus.</p> <p>Embora alguns medicamentos, tais como hidroxicloroquina, têm se mostrado eficazes no tratamento da COVID-19, os estudos avaliados não foram randomizados e não foram citados os resultados clínicos, como óbitos.</p>	Artigo original
Liu et al. (2020)	<p>Foram avaliadas as atividades do efeito antiviral da cloroquina e hidroxicloroquina em células <i>in vitro</i> contra o vírus SARS-CoV-2.</p>	<p>Com base nos resultados encontrados, os autores verificaram que a hidroxicloroquina apresentou ser menos potente em pelo menos dois graus de infecção das células.</p>	<p>Estudo realizado <i>in vitro</i>.</p>	Carta

		<p>A pesquisa a respeito dos mecanismos de ação dos medicamentos na inibição da entrada de vírus sugeriu que ambos bloquearam o transporte do vírus SARS-CoV-2 dos endossomos para os lisossomos.</p> <p>Foi verificado em uma investigação clínica que pacientes infectadas com o vírus do COVID-19 em estados mais graves possuíam uma alta concentração de citocinas no plasma sanguíneo. Assim, embora os resultados apontem para uma eficácia de ambos os medicamentos, a hidroxicloroquina, além de possuir atividade antiviral também é um agente anti-inflamatório, podendo diminuir drasticamente a produção de citocinas nas células.</p>		
Mégarbane (2020)	O autor escreveu uma carta sobre o tratamento da COVID-19 usando cloroquina e hidroxicloroquina, reunindo dados de estudos como base para a pesquisa.	<p>A combinação lopinavir/ritonavir mostrou-se ineficaz no tratamento da COVID-19 feito em um estudo randomizado.</p> <p>Um estudo não randomizado francês, mostrou diminuição da carga viral em pacientes que receberam hidroxicloroquina por 10 dias, com melhora dos efeitos em combinação com azitromicina.</p> <p>Embora os estudos apontam para um tratamento eficaz utilizando cloroquina e hidroxicloroquina, o autor sugere aguardar estudos randomizados com maior número de amostra e realizados adequadamente.</p>	Estudos incluídos nessa pesquisa não possuem evidências científicas para recomendar um tratamento para COVID-19.	Carta Narrativa
ROSA, Sandro G. Viveiros; SANTOS,	Os autores realizaram uma pesquisa no clinicaltrials.gov para verificar os estudos de ensaios clínicos sobre as intervenções	Um estudo mostrou que a combinação da hidroxicloroquina e azitromicina foi eficaz em 100% dos pacientes, comparados	Os ensaios clínicos incluídos na pesquisa	Revisão da literatura



Wilson C. (2020)	farmacêuticas utilizadas no tratamento da COVID-19.	com 57,1% dos casos eficazes que utilizaram apenas a hidroxicloroquina.	estavam em fase clínicas 2, 3 e 4.	
Sargiacomo et al. (2020)	Os autores basearam sua pesquisa nos receptores hospedeiros do vírus SARS-CoV-2 e sugeriram a realização de ensaios clínicos utilizando terapia senolítica e antienvhecimento .	<p>Segundo os autores, uma hipótese para a taxa de mortalidade em pacientes com idades avançadas é devido ao alto número de células senescentes, as quais são alvo do hospedeiro do vírus da COVID-19. Assim, drogas senolíticas podem ter efeitos benéficos para o tratamento e/ou prevenção da doença.</p> <p>Os autores citaram um ensaio clínico realizado em pacientes com COVID-19 utilizando hidroxicloroquina isolada e hidroxicloroquina em combinação com azitromicina, mostrou que ambos os tratamentos foram eficazes, entretanto, a combinação dos dois medicamentos apresentou ser ainda mais eficaz quando comparado à hidroxicloroquina isolada.</p> <p>Perante os resultados obtidos pelo ensaio clínico, os autores tentaram estudar o mecanismo inibidor do vírus utilizando a combinação de hidroxicloroquina com azitromicina.</p> <p>A hidroxicloroquina alcaliza o pH nos lisossomos, que se acumulam nas células senescentes, impedindo e o acúmulo de um dos marcadores de senescência. A azitromicina atua como droga senolítica, podendo direcionar e remover seletivamente as células senescentes.</p> <p>Igualmente à azitromicina, os autores sugerem a realização de um estudo clínico utilizando drogas como rapamicina, doxiciclina e quercetina para o tratamento e prevenção da COVID-19.</p>	Estudo que sugere um possível tratamento para COVID-19 baseado em outros tratamentos já utilizados na doença.	Artigo original

<p>Scuccimarri et al. (2020)</p>	<p>Os autores basearam em experiências vivenciadas em outras doenças para relatar a eficácia da hidroxicloroquina.</p> <p>Além disso, basearam-se em estudos recentes da atuação da cloroquina e hidroxicloroquina na COVID-19.</p>	<p>Os autores relataram que em estudos recentes referentes à cloroquina e hidroxicloroquina no COVID-19, têm mostrado a capacidade de reduzir a atividade do vírus SARS-CoV-2.</p> <p>A atividade da cloroquina e hidroxicloroquina atua aumentando o pH endossômico, podendo bloquear a infecção pelo vírus.</p>	<p>Pesquisa baseada em estudos recentes sem apresentar a condução do mesmo.</p>	<p>Artigo original</p>
<p>Weston et al. (2020)</p>	<p>Foi realizado uma pesquisa <i>in vitro</i> em células Vero E6, comparando-as com células não contaminadas pelo SARS-CoV-2.</p>	<p>Os autores investigaram as possíveis drogas aprovados pelo FDA. Diante dos resultados encontrados dos 20 medicamentos avaliados, a cloroquina e hidroxicloroquina apresentaram efeitos anti-SARS-CoV-2 em seres humanos.</p> <p>Como resultado, os autores relataram tanto o uso da cloroquina quanto no uso da hidroxicloroquina houve uma redução do RNA mensageiro do vírus e redução significativa na replicação viral. Entretanto, a hidroxicloroquina apresentou maior atividade antiviral, uma vez que a produção do vírus foi mais sensível à esse composto, com maior inibição observada na mesma concentração de tratamento.</p>	<p>Estudo realizado <i>in vitro</i>.</p>	<p>Artigo original</p>
<p>Yao et al. (2020)</p>	<p>Os autores realizaram uma pesquisa <i>in vitro</i> em células contaminadas pelo vírus SARS-CoV-2 para avaliar a atividade farmacológica da cloroquina e hidroxicloroquina. Foram usados modelos farmacocinéticos fisiologicamente dos dois medicamentos, testados separadamente.</p>	<p>Como resultado, observou-se que a hidroxicloroquina mostrou ser mais potente comparado à cloroquina, com concentração efetiva de 0,72 <math>\mu\text{M}</math> e 5,47 <math>\mu\text{M}</math> respectivamente.</p> <p>Os autores recomendaram o uso da hidroxicloroquina via oral, administrada 2 vezes ao dia com uma dose de carga de 400 mg, seguida de uma dose de manutenção de 200 mg 2 vezes ao dia durante 4 dias.</p>	<p>Estudo realizado <i>in vitro</i>.</p>	<p>Artigo original</p>

Zhai Pan et al. (2020)	Revisão da literatura a respeito da epidemiologia, diagnóstico, isolamento e tratamento do COVID-19.	<p>Resultados obtidos em mais de 100 pacientes com COVID-19 utilizando cloroquina mostrou-se eficaz. Houve redução do agravamento de pneumonia, na duração dos sintomas e atraso da infecção viral.</p> <p>No tratamento de SARS, a hidroxicloroquina obteve atividade anti-SARS-CoV <i>in vitro</i>. Em modelos farmacocinéticos de base fisiológica, a hidroxicloroquina mostrou ser mais potente que a cloroquina nas células infectadas por SARS-CoV-2.</p>	<p>Não demonstrou as estratégias de busca.</p> <p>A revisão da literatura foi realizada a partir de doenças pré-existentes.</p> <p>Ausência de evidências científicas de ensaios clínicos randomizados para tratamento da COVID-19.</p>	Revisão sistemática
<p><b>Lopinavir – Ritonavir</b></p>				
CAO, Bin et al.	Realizamos um estudo randomizado, controlado e aberto, envolvendo pacientes adultos hospitalizados com infecção confirmada por SARS-CoV-2, com saturação de oxigênio (SpO2) de 94% ou menos enquanto respiravam ar ambiente, ou uma razão entre a pressão parcial de oxigênio (PaO2) e a fração de oxigênio inspirado (FiO2) inferior a 300 mm Hg. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em uma proporção de 1:1 para receber lopinavir – ritonavir (400 mg e 100 mg, respectivamente) duas vezes por dia durante 14 dias, além do tratamento padrão ou apenas o tratamento padrão. O desfecho primário foi o tempo para a melhora clínica, definida como o tempo entre a randomização e a melhora de dois pontos em uma escala ordinal de sete	Em pacientes adultos hospitalizados com Covid-19 grave, nenhum benefício foi observado com o tratamento com lopinavir-ritonavir, além do tratamento padrão.	O estudo não foi cego, sendo possível que o conhecimento da atribuição do tratamento possa ter influenciado na tomada de decisão clínica.	Estudo randomizado, controlado e aberto.

	categorias ou a alta do hospital (o que ocorrer primeiro).			
Dong L	Traz estudos primários da avaliação da efetividade de medicamentos:  1. Faviparir comparativamente com lopinavir / ritonavir com 80 pacientes	1. Favipiravir possui ação antiviral potente que a do lopinavir / ritonavir. Não foram observadas reações adversas significativas no tratamento com favipiravir	- Pelas referências não conseguiu localizar os estudos primários.  - Número de pacientes	Estudo expositivo de estudos primários.
CHAN KW, Wong VT, Tang SCW (2020)	Os autores relataram recomendações, com base em estudos referente a doenças semelhantes ao COVID-19, para o manejo da pneumonia associada ao COVID-19.	Lopinavir/ritovanir mostrou reduzir a mortalidade, a taxa de intubação e o uso de metilprednisolona em estágios iniciais de pacientes com SARS.  A ribavirina combinada com corticosteroides apresentaram melhoras clínicas nos casos de infecções por SARS. Entretanto, foram relatados efeitos adversos devido à sua utilização.  O uso da ribavirina combinada com lopinavir/ritovanir mostrou uma diminuição da carga viral e menor uso de esteroides.  O uso de interferons (proteína produzida pelos leucócitos que interfere na replicação de vírus e estimula atividade de defesa de outras células) também mostrou-se eficaz e recomendável para tratamento da COVID-19.  Por fim, o remdesivir demonstrou ser efetivo na inibição do COVID-19.	Não possui evidências científicas comprovadas no tratamento da COVID-19.	Revisão Narrativa

Kupferschmidt & Cohen (2020)	Os autores relataram possíveis tratamentos baseados em doenças pré-existentes, destacando vantagens e desvantagens de cada.	A combinação do lopinavir/ritonavir em um grupo de 199 pacientes em <i>Whuan</i> , na China, não demonstrou eficácia no tratamento, podendo ter o resultado interferido devido à gravidade em que os pacientes se encontravam.	Alguns medicamentos foram destacados perante à semelhança da COVID-19 com doenças pré-existentes, como as contaminadas pelo vírus SARS e MERS, não possuindo evidências científicas comprovadas desses medicamentos em relação ao novo Coronavírus.  Embora alguns medicamentos, têm se mostrado eficazes no tratamento da COVID-19, os estudos avaliados não foram randomizados e não foram citados os resultados clínicos, como óbitos.	Artigo original
Lim J	Avaliação da efetividade do medicamento Lopinavir/ritonavir em 1 paciente com COVID-19.	Cargas virais reduzidas e melhora dos sintomas clínicos durante o tratamento	- Número de pacientes	Pesquisa quantitativa experimental
Li Taisheng	Tratamento antiviral	O autor recomenda o uso de Lopinavir/ritonavir quando o uso for apropriado.	Não há evidências que suportam a efetividade de drogas antivirais contra o COVID-19.	Revisão
Wang Z	Avaliação da efetividade dos medicamentos lopinavir/ritonavir	Após o tratamento, três pacientes obtiveram melhora significativa nos sintomas associados à pneumonia, dois dos quais foram confirmados 2019-nCoV negativo e descarregado, e um deles era vírus negativo no primeiro teste.	- Número de participantes; - Avaliação da efetividade de medicamentos conjuntos.	Pesquisa quantitativa - Experimental.  Estudo retrospectivo

		Os resultados obtidos no presente estudo podem fornecer pistas para o tratamento de 2019-nCoV pneumonia. A eficácia do tratamento com lopinavir / ritonavir, garante uma verificação mais aprofundada em estudos futuros.		
Zhai Pan et al. (2020)	Revisão da literatura a respeito da epidemiologia, diagnóstico, isolamento e tratamento do COVID-19.	Estudos primário mostraram que o lopinavir/ritonavir mostrou redução da mortalidade em pacientes com SARS, podendo ser um tratamento eficaz na COVID-19.	Não demonstrou as estratégias de busca.  A revisão da literatura foi realizada a partir de doenças pré-existentes.  Ausência de evidências científicas de ensaios clínicos randomizados para tratamento da COVID-19.	Revisão sistemática
<b>Remdesivir/cloroquina</b>				
Wang, Manli et al. (2020)	Foi avaliado a eficiência antiviral de cinco medicamentos, incluindo ribavirina, penciclovir, nitazoxanida, nafamostat, cloroquina e dois medicamentos antivirais de amplo espectro conhecidos remdesivir (GS-5734) e favipiravir (T-705) contra um isolado clínico de 2019-nCoV <i>in vitro</i> . Foram realizados ensaios padrão para medir os efeitos desses compostos na citotoxicidade, rendimento de vírus e taxas de infecção.	Os resultados revelam que o <b>remdesivir e a cloroquina são altamente eficazes no controle da infecção por 2019-nCoV <i>in vitro</i></b> . Como esses compostos foram usados em pacientes humanos com histórico de segurança e mostraram-se eficazes contra várias doenças, sugerimos que eles sejam avaliados em pacientes humanos que sofrem da nova doença por coronavírus.	-	Experimental em laboratório ( <i>in vitro</i> ).

<p>Wang et al. (2020)</p>	<p>Os autores realizaram um ensaio padrão para medir os efeitos do remdesivir e cloroquina em relação à citotoxicidade, rendimento do vírus e taxas de infecção do COVID-19.</p>	<p>O remdesivir e a cloroquina tiveram um alto índice de seletividade e bloquearam potencialmente a infecção pelo vírus do COVID-19 em baixa concentração micromolar.</p> <p>No ensaio clínico realizado pelos autores, mostrou que o remdesivir funcionou em um estágio pós-entrada do vírus. Além disso, ao utilizarem uma célula humana, os autores mostraram que o medicamento também inibiu a infecção viral.</p> <p>De maneira análoga ao ensaio realizado com remdesivir, a cloroquina também demonstrou ser eficaz no estágio pós-entrada do vírus na célula. Entranto, a cloroquina mostrou-se mais eficaz, uma vez que a concentração efetiva foi maior do que na utilização do remdesivir (, sendo clinicamente possível. Além disso, a cloroquina é um medicamento barato, seguro, já conhecido e comercializado no mercado e potencialmente aplicável contra o novo Coronavírus.</p> <p>Assim, os autores relataram que, diante de testes <i>in vitro</i>, há uma grande recomendação do uso do remdesivir e da cloroquina no tratamento da COVID-19.</p>	<p>Estudo realizado <i>in vitro</i>.</p>	<p>Carta</p>
<p><b>Combinações: Remdesivir/lopinavir/ homorringtonina/ emetina</b></p>				
<p>Choy, Ka-Tim et al.</p>	<p>Avaliou-se o efeito antiviral <i>in vitro</i> de compostos anteriormente relatados para inibir a replicação de coronavírus e compostos atualmente em avaliação em ensaios clínicos</p>	<p>O efeito antiviral de remdesivir, lopinavir, homorringtonina e emetina contra SARS-CoV-2 em células Vero E6 com a concentração efetiva estimada de 50% em 23,15 µM, 26,63 µM, 2,55 µM e 0,46 µM, respectivamente, foi observado. A</p>	<p>-</p>	<p>Experimental em laboratório (<i>in vitro</i>).</p>

	para pacientes com SARS-CoV-2: remdesivir, ribavirina, favipiravir, lopinavir, homoringtonina e emetina.	ribavirina ou o favipiravir atualmente avaliados em ensaios clínicos não mostraram inibição a 100 µM.  Foi observada sinergia entre remdesivir e emetina, e o remdesivir a 6,25 µM em combinação com a emetina a 0,195 µM pode atingir inibição de 64,9% no rendimento viral.		
<b>Remdesivir</b>				
CHAN KW, Wong VT, Tang SCW (2020)	Os autores relataram recomendações, com base em estudos referente a doenças semelhantes ao COVID-19, para o manejo da pneumonia associada ao COVID-19.	Por fim, o remdesivir demonstrou ser efetivo na inibição do COVID-19.	Não possui evidências científicas comprovadas no tratamento da COVID-19.	Revisão Narrativa
Kupferschmidt & Cohen (2020)	Os autores relataram possíveis tratamentos baseados em doenças pré-existentes, destacando vantagens e desvantagens de cada.	O medicamento remdesivir mostrou em ensaios clínicos em animais que têm o poder de inibir os vírus SARS e MERS, sendo mais eficaz se ministrado precocemente.	Alguns medicamentos foram destacados perante à semelhança da COVID-19 com doenças pré-existentes, como as contaminadas pelo vírus SARS e MERS, não possuindo evidências científicas comprovadas desses medicamentos em relação ao novo Coronavírus.  Embora alguns medicamentos, tais como hidroxicloroquina, têm se mostrado eficazes no tratamento da COVID-19,	Artigo original



			os estudos avaliados não foram randomizados e não foram citados os resultados clínicos, como óbitos.	
Reina, J. (2020)	Revisão narrativa sobre os medicamentos antivirais com capacidade de inibir a replicação do novo corona vírus	O remdesivir, um análogo da adenosina, parece ter um futuro mais promissor. Esta droga demonstrou <i>in vitro</i> e em animais uma alta capacidade de bloquear infecções e replicação viral com concentrações atingíveis no plasma humano. Parece que, por analogia virológica e funcional, o remdesivir é um dos poucos medicamentos antivirais com eficácia comprovada. No entanto, estudos e ensaios clínicos em humanos são necessários para conhecer o resultado de sua aplicação.	Todos os estudos foram realizados com SARS-CoV e MERS-CoV (e não SARS-CoV-2).	Revisão narrativa.
Zhai Pan et al. (2020)	Revisão da literatura a respeito da epidemiologia, diagnóstico, isolamento e tratamento do COVID-19.	O medicamento remdesivir foi testado em camundongo e macaco e mostrou melhora na função pulmonar, redução da carga viral e impedimento de lesões pulmonares. O primeiro caso de tratamento de paciente com COVI-19 com remdesivir foi feito nos EUA, havendo uma melhora na condição clínica em apenas 1 dia de tratamento.	Não demonstrou as estratégias de busca.  A revisão da literatura foi realizada a partir de doenças pré-existentes.  Ausência de evidências científicas de ensaios clínicos randomizados para tratamento da COVID-19.	Revisão sistemática
<b>Arbidol</b>				
Dong, L	Traz estudos primários da avaliação da efetividade de medicamentos:  2. Arbidol	2. Arbidol é efetivo	- Pelas referências não conseguiu localizar os estudos primários.  - Número de pacientes	Estudo expositivo de estudos primários.

Rismanbaf, Ali (2020)	Revisão narrativa da literatura sobre as novas potenciais terapias com COVID-19. Os artigos foram extraídos, independentemente do tempo, usando os mecanismos de pesquisa PubMed, Embase e Google Scholar, pesquisando os termos "COVID-19", "SARS-CoV-2" e "2019-nCoV" em títulos, resumos e palavras-chave. Posteriormente, ensaios clínicos, relatórios clínicos, relatos de casos e sugestões de possíveis medicamentos contra o COVID-19 foram revisados brevemente.	Aparentemente, o cloridrato de arbidol, pode ser utilizado no tratamento da COVID-19 devido aos efeitos relatados em estudos clínicos. Além disso, os possíveis medicamentos Cloroquina, Remdesivir, Atazanavir, Saquinavir e Formoterol e Tocilizumabe, podem ser introduzidos como tratamentos para o COVID-19, se forem eficazes em estudos clínicos e em animais.	-	Revisão narrativa da literatura.
Wang, Z (2020)	Avaliação da efetividade dos medicamentos lopinavir/ritonavir, arbidol, and Shufeng Jiedu Capsule (SFJDC tradicional da medicina chinesa) em 4 pacientes com COVID-9	Após o tratamento, três pacientes obtiveram melhora significativa nos sintomas associados à pneumonia, dois dos quais foram confirmados 2019-nCoV negativo e descarregado, e um deles era vírus negativo no primeiro teste.  Os resultados obtidos no presente estudo podem fornecer pistas para o tratamento de 2019-nCoV pneumonia. A eficácia do tratamento antiviral, incluindo lopinavir / ritonavir, arbidol e SFJDC garante uma verificação mais aprofundada em estudos futuros.	- Número de participantes; - Avaliação da efetividade de medicamentos conjuntos.	Pesquisa quantitativa - Experimental.  Estudo retrospectivo
<b>Interferon</b>				
Rismanbaf, Ali	Revisão narrativa da literatura sobre as novas potenciais terapias com COVID-19. Os artigos foram extraídos, independentemente do tempo, usando os mecanismos de pesquisa PubMed, Embase e Google Scholar, pesquisando os termos "COVID-19", "SARS-CoV-2" e "2019-	Aparentemente, o interferon pode ser utilizado no tratamento da COVID-19 devido aos efeitos relatados em estudos clínicos.	-	Revisão narrativa da literatura.

	nCOV" em títulos, resumos e palavras-chave. Posteriormente, ensaios clínicos, relatórios clínicos, relatos de casos e sugestões de possíveis medicamentos contra o COVID-19 foram revisados brevemente.			
CHAN KW, Wong VT, Tang SCW (2020)	Os autores relataram recomendações, com base em estudos referente a doenças semelhantes ao COVID-19, para o manejo da pneumonia associada ao COVID-19.	O uso de interferon (proteína produzida pelos leucócitos que interfere na replicação de vírus e estimula atividade de defesa de outras células) também se mostrou eficaz e recomendável para tratamento da COVID-19.	Não possui evidências científicas comprovadas no tratamento da COVID-19.	Revisão Narrativa
<b>Talidomida/metilprednisolona</b>				
Rismanbaf, Ali	Revisão narrativa da literatura sobre as novas potenciais terapias com COVID-19. Os artigos foram extraídos, independentemente do tempo, usando os mecanismos de pesquisa PubMed, Embase e Google Scholar, pesquisando os termos "COVID-19", "SARS-CoV-2" e "2019-nCOV" em títulos, resumos e palavras-chave. Posteriormente, ensaios clínicos, relatórios clínicos, relatos de casos e sugestões de possíveis medicamentos contra o COVID-19 foram revisados brevemente.	Aparentemente, a talidomida associada a metilprednisolona podem ser utilizados no tratamento da COVID-19 devido aos efeitos relatados em estudos clínicos. Além disso, os possíveis medicamentos Cloroquina, Remdesivir, Atazanavir, Saquinavir e Formoterol e Tocilizumabe, podem ser introduzidos como tratamentos para o COVID-19, se forem eficazes em estudos clínicos e em animais.	-	Revisão narrativa da literatura.
<b>Ribavirina</b>				

<p>CHAN KW, Wong VT, Tang SCW (2020)</p>	<p>Os autores relataram recomendações, com base em estudos referente a doenças semelhantes ao COVID-19, para o manejo da pneumonia associada ao COVID-19.</p>	<p>A ribavirina combinada com corticosteroides apresentaram melhoras clínicas nos casos de infecções por SARS. Entretanto, foram relatados efeitos adversos devido à sua utilização.</p> <p>O uso da ribavirina combinada com lopinavir/ritonavir mostrou uma diminuição da carga viral e menor uso de esteroides.</p>	<p>Não possui evidências científicas comprovadas no tratamento da COVID-19.</p>	<p>Revisão Narrativa</p>
<p>Zhai Pan et al. (2020)</p>	<p>Revisão da literatura a respeito da epidemiologia, diagnóstico, isolamento e tratamento do COVID-19.</p>	<p>A ribavirina mostrou-se um resultado promissor obtidos em um modelo utilizado em uma espécie de macaco com SARS e MERS.</p> <p>O OMS não aconselha o uso de corticosteroides em pacientes com COVID-19.</p> <p>Entretanto, os autores relataram a ausência evidências científicas de ensaios clínicos randomizados para recomendar qualquer tratamento para pacientes com COVID-19.</p>	<p>Não demonstrou as estratégias de busca.</p> <p>A revisão da literatura foi realizada a partir de doenças pré-existentes.</p> <p>Ausência de evidências científicas de ensaios clínicos randomizados para tratamento da COVID-19.</p>	<p>Revisão sistemática</p>
<p><b>Tocilizumabe</b></p>				
<p>Xu, Xiaoling et al</p>	<p>Avaliação da efetividade do medicamento Tocilizumabe em 21 pacientes com COVID-19 em estado grave. (Estes artigos fazem referência ao estudo primário)</p>	<p>Tratamento efetivo em pacientes em estado grave. Para confirmar as conclusões um estudo randomizado controlado e um estudo sobre o COVID-19 estão sendo executados.</p>	<p>- Número de pacientes; - Um único estudo de observação e poderia</p>	<p>Pesquisa quantitativa experimental retrospectiva</p>

			existir um viés significativo;	
<b>Glicorticóides</b>				
Li Taisheng	Terapia com glicocorticóides	Pacientes graves podem receber glicocorticóide no estágio inicial, por exemplo, metilprednisolona intravenosa 40-80 mg, uma vez ao dia por 5 dias, e o curso do tratamento pode ser prolongado de acordo com a condição clínica e as manifestações radiológicas.	O autor não relatou limitações.	Revisão
<b>Terapia antimicrobiana</b>				
Li Taisheng	Terapia antimicrobiana empírica	Se houver suspeita de infecção bacteriana de acordo com os achados clínicos e de imagem do paciente, pacientes do tipo leve podem tomar antibióticos orais para pneumonia adquirida na comunidade, como cefalosporinas de segunda geração ou fluoroquinolonas. Em relação aos pacientes do tipo grave, todos os possíveis patógenos devem ser cobertos quando necessário.	O autor não relatou limitações.	Revisão

## 6 – CONCLUSÃO

A partir da pesquisa realizada (Tabela 1), verifica-se que:

- Baseado nesses estudos, foi observado que a cloroquina possui alto potencial para tratamento do novo Coronavírus, uma vez que inibe o agravamento da pneumonia, promove uma inibição do vírus e o encurtamento da doença. Entretanto, existe uma preocupação quanto à toxicidade desta droga. Como resposta à essa preocupação, a hidroxicloroquina está sendo utilizada no tratamento da COVID-19, pois tem mostrado capacidade de reduzir a atividade do vírus SARS-CoV-2, aumentando o pH endossômico e podendo bloquear a infecção pelo vírus. Um estudo realizado na França (Gautret et al. 2020) mostrou que a utilização de hidroxicloroquina administrada em conjunto com a azitromicina, um antibiótico que combate infecções pulmonares causadas por bactérias, obteve uma maior eficiência no tratamento da COVID-19 e, por isso, vem sendo amplamente pesquisada. Porém, o rigor metodológico destas pesquisas é questionável;
- O remdesivir, o lopinavir e a homoringtonina apresentaram bons resultados em estudos *in vitro*. Entretanto, a cloroquina se mostrou com maior potencial para utilização pois possui alta disponibilidade, registro de segurança comprovado e custo relativamente baixo.
- Aparentemente, o cloridrato de arbidol, o interferon e a talidomida associada com a metilprednisolona podem ser utilizados no tratamento da COVID-19 devido aos efeitos relatados em estudos clínicos.
- Até o presente momento, não existe um medicamento específico para tratar ou prevenir o Coronavírus. No entanto, diversos estudos clínicos estão sendo realizados na busca por uma substância eficaz.
- Na base de dados da COCHRANE, foram encontrados 17 estudos em formação para avaliar diferentes tratamentos medicamentosos para COVID-19. A Tabela 2 mostra os estudos em andamento.

**Tabela 2: Estudos em andamento sobre possíveis tratamentos para o COVID-19**

<b>Estudo</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Terapia em análise</b>	<b>Estágio</b>
Treatment of Mild Cases and Chemoprophylaxis of Contacts as Prevention of the COVID-19 Epidemic	Intervencionista (ensaio clínico)	Medicamento: Tratamento antiviral e profilaxia Controle: Medidas padrão de saúde pública	Fase 3
Chloroquine Prevention of Coronavirus Disease (COVID-19) in the Healthcare Setting	Intervencionista (ensaio clínico)	Medicamentos: Cloroquina ou Hidroxicloroquina Controle: Placebo	Não se aplica
The Clinical Study of Carrimycin on Treatment Patients With COVID-19	Intervencionista (ensaio clínico)	Medicamento: Carrimicina Medicamento: comprimidos de lopinavir / ritonavir ou Arbidol ou fosfato de cloroquina Controle: tratamento básico	Fase 4
Comparison of Lopinavir/Ritonavir or Hydroxychloroquine in Patients With Mild Coronavirus Disease (COVID-19)	Intervencionista (ensaio clínico)	Medicamento: Lopinavir / ritonavir Medicamento: sulfato de hidroxicloroquina	Fase 2
Post-exposure Prophylaxis for SARS- Coronavirus-2	Intervencionista (ensaio clínico)	Hidroxicloroquina Controle: placebo	Fase 3
The Efficacy and Safety of Thalidomide Combined With Low-dose Hormones in the Treatment of Severe COVID-19	Intervencionista (ensaio clínico)	Medicamento: talidomida Controle: placebo	Fase 2
Recombinant Human Angiotensin-converting Enzyme 2 (rhACE2) as a Treatment for Patients With COVID-19	Intervencionista (ensaio clínico)	Enzima 2 recombinante de conversão da angiotensina humana (rhACE2)	Não se aplica

Bevacizumab in Severe or Critical Patients With COVID-19 Pneumonia-RCT	Intervencionista (ensaio clínico)	Medicamento: bevacizumabe	Não se aplica
Tetrandrine Tablets Used in the Treatment of COVID-19	Intervencionista (ensaio clínico)	Medicamento: tetrandrine	Fase 4
The Effect of T89 on Improving Oxygen Saturation and Clinical Symptoms in Patients With COVID-19	Intervencionista (ensaio clínico)	Medicamento: T89	Não se aplica
Study to Evaluate the Safety and Antiviral Activity of Remdesivir (GS-5734™) in Participants With Moderate Coronavirus Disease (COVID-19) Compared to Standard of Care Treatment	Intervencionista (ensaio clínico)	Medicamento: Remdesivir controle: Padrão de Assistência	Fase 3
Efficacy and Safety of Corticosteroids in COVID-19	Intervencionista (ensaio clínico)	Medicamento: Metilprednisolona	Não se aplica
Evaluating the Efficacy and Safety of Bromhexine Hydrochloride Tablets Combined With Standard Treatment/ Standard Treatment in Patients With Suspected and Mild Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19)	Intervencionista (ensaio clínico)	Medicamento: Cloridrato de Bromexina, cloridrato de arbidol, interferon humano recombinante α2b	Não se aplica
Nitric Oxide Gas Inhalation Therapy for Mild/Moderate COVID-19	Intervencionista (ensaio clínico)	Medicamento: óxido nítrico	Fase 2
Treatment With Mesenchymal Stem Cells for Severe Corona Virus Disease 2019(COVID-19)	Intervencionista (ensaio clínico)	Biológico: MSCs Biológico: Solução salina contendo 1% de albumina sérica humana (solução de MSC)	Fase 2
Randomized Controlled Trial of Losartan for Patients With COVID-19 Not Requiring Hospitalization	Intervencionista (ensaio clínico)	Medicamento: losartan Controle: placebo	Fase 2
Adaptive COVID-19 Treatment Trial	Intervencionista (ensaio clínico)	Medicamento: remdesivir	Fase 3
Célula-tronco mesenquimal NestCell® para tratar pacientes com pneumonia grave COVID-19	Intervencionista (ensaio clínico)		
Célula-tronco mesenquimal NestCell® para tratar pacientes com pneumonia grave COVID-19	Intervencionista (ensaio clínico)	Biológico: células tronco mesenquimais	Fase 1



Difosfato de cloroquina para o tratamento da síndrome respiratória aguda grave secundária a SARS-CoV2	Intervencionista (ensaio clínico)	Medicamento: difosfato de cloroquina	Fase 2
Segurança e eficácia da hidroxicloroquina associada à azitromicina no vírus SARS-CoV2	Intervencionista (ensaio clínico)	Medicamento: hidroxicloroquina isolada Medicamento: hidroxicloroquina combinada com azitromicina	Fase 3

Os principais estudos basearam-se em tratamentos de doenças pré-existentes semelhantes ao novo Coronavírus e em estudos *in vitro*, o qual impede de apoiar qualquer decisão com base em evidências científicas. Percebe-se que alguns estudos estão em fase de andamento por todo o mundo. Assim, o correto seria aguardar os resultados obtidos dos ensaios clínicos para apoiar a decisão de recomendação de um determinado medicamento. Entretanto, diante da pandemia que se instaurou em todo o mundo e da gravidade da doença, profissionais da saúde estão utilizando os medicamentos que, anteriormente, foram eficazes em doenças semelhantes, como o SARS e MERS e têm se mostrados eficazes no tratamento do novo Coronavírus. Porém, ainda não existem evidências clínicas que comprovem a recomendação de uso dessas drogas.

Em relação ao exposto, FERNER e ARONSON (2020) afirmam que o uso da cloroquina e hidroxicloroquina na Covid-19 é prematuro e potencialmente prejudicial. Afirmam ainda que nenhum medicamento tem a garantia de ser seguro e que o uso da cloroquina e hidroxicloroquina na Covid-19 podem causar vários efeitos adversos, os quais podem ser fatais. Por fim, afirmam que as medidas de suporte são o único tratamento existente, hoje, em relação à infecção pelo SARS-CoV-2.

## REFERÊNCIAS

Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 18]. *N Engl J Med.* 2020;10.1056/NEJMoa2001282. doi:10.1056/NEJMoa2001282.

CHAN KW, Wong VT, Tang SCW. COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive and Therapeutic Evidence and Guidelines of Integrative Chinese-Western Medicine for the Management of 2019 Novel Coronavirus Disease [published online ahead of print, 2020 Mar 13]. *Am J Chin Med.* 2020;1–26.doi:10.1142/S0192415X20500378

CHOY, Ka-Tim et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Research*, p. 104786, 2020.

COLSON, Philippe et al. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*, v. 105932, 2020.

CORTEGIANI, Andrea et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *Journal of Critical Care*, 2020.

DERETIC, Vojo; TIMMINS, Graham S. Azithromycin and ciprofloxacin have a chloroquine-like effect on respiratory epithelial cells. *bioRxiv*, 2020. Disponível em: <<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11684-020-0767-8.pdf>>

Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther.* 2020;14(1):58–60. doi:10.5582/ddt.2020.01012

E. de S. Oliveira and A. C. L. N. de Moraes, “COVID-19: uma pandemia que alerta à população,” *InterAm J Med Heal.*, vol. 3:e2020030, pp. 1–4, 2020.

FANTINI, Jacques et al. Structural and molecular modeling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection. *International Journal of Antimicrobial Agents*, p. 105960, 2020.

FERNER Robin E, ARONSON Jeffrey K. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19 *BMJ* 2020; 369:m1432.

GAO, Jianjun; TIAN, Zhenxue; YANG, Xu. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Bioscience trends*, vol. 14, no. 1, pp. 72–73, 2020.

GAUTRET, Philippe et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*, p. 105949, 2020. Disponível em: <http://chinaxiv.org/abs/202003.00026>.

KUPFERSCHMIDT, Kai; COHEN, Jon. Race find COVI-19 treatments accelerates. 2020.

LI, T. Diagnosis and clinical management of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: an operational recommendation of Peking Union Medical College Hospital (V2.0). *Emerging Microbes & Infections*, v. 9, n. 1, p. 582–585, 1 jan. 2020.

Lim J, Jeon S, Shin HY, et al. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci*. 2020;35(6):e79. Published 2020 Feb 17. doi:10.3346/jkms.2020.35.e79

LIU, Jia et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discovery*, v. 6, n. 1, p. 1-4, 2020.

MÉGARBANE, Bruno. Chloroquine and hydroxychloroquine to treat COVID-19: between hope and caution. *Clinical Toxicology*, p. 1-2, 2020.

REINA, J. Remdesivir, the antiviral hope against SARS-CoV-2. *Revista española de quimioterapia: publicacion oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*, 2020.

RISMANBAF, Ali. Potential Treatments for COVID-19; a Narrative Literature Review. *Archives of Academic Emergency Medicine*, v. 8, n. 1, 2020.

ROSA, Sandro G. Viveiros; SANTOS, Wilson C. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 44, 2020.

SARGIACOMO, C.; SOTGIA, F.; LISANTI, M. P. COVID-19 and chronological aging: senolytics and other anti-aging drugs for the treatment or prevention of corona virus infection. *Aging*, 2020.

SCUCCIMARRI, Rosie; SUTTON, Evelyn; FITZCHARLES, Mary-Ann. Hydroxychloroquine: a potential ethical dilemma for rheumatologists during the COVID-19 pandemic. *The Journal of Rheumatology*, 2020.

SINGHAL, T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *The Indian Journal of Pediatrics*, 13 mar. 2020.

Wang Z, Chen X, Lu Y, Chen F, Zhang W. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel Coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *Biosci Trends*. 2020;14(1):64–68. doi:10.5582/bst.2020.01030

WANG, Manli et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel Coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research*, v. 30, n. 3, p. 269-271, 2020.

WESTON, Stuart et al. FDA approved drugs with broad anti-coronaviral activity inhibit SARS-CoV-2 in vitro. *bioRxiv*, 2020.

Xu, Xiaoling; Han, Mingfeng; Li, Tiantian; Sun, Wei; Wang, Dongsheng; Fu, Binqing; Zhou, Yonggang; Zheng, Xiaohu; Yang, Yun; Li, Xiuyong; Zhang, Xiaohua; Pan, Aijun; Wei, Haiming. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. Disponível em: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/03/TCZ-and-COVID-19.pdf>.

YAO, Xueting et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases*, 2020.

ZHAI, Pan et al. The epidemiology, diagnosis and treatment of COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*, p. 105955, 2020.



# NIATS

<http://www.niats.feelt.ufu.br/>