



# EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS ACERCA DA COVID-19

Consolidado do evento

## “Evidências Científicas acerca da COVID-19”

Da segurança do  
médico ao tratamento  
do paciente

---

abril 2020

# Um evento, várias contribuições

---



## ▪ Fernando Todt Carbonieri

Médico, fundador da AcademiaMédica.com.br, empreendedor serial em negócios digitais para a saúde, especialista em bioética, membro efetivo da Comissão de Integração do Médico Jovem do CFM, Fundador da Associação Brasileira de Startups de Saúde, Curador e consultor para o mercado de saúde, membro do programa CBEXS Futuro do Colégio Brasileiro dos Executivos de Saúde



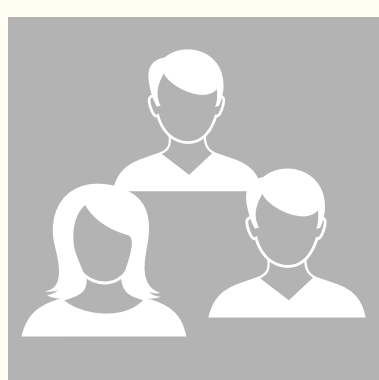
## ▪ João A. Prats

Médico, Infectologista geral e consultor em pacientes oncohematológicos e imunossuprimidos na BP - A Beneficência Portuguesa de São Paulo Doutorando em Infectologia e Membro do Grupo de Micologia Clínica - UNIFESP/EPM. Trabalha como chefe de plantão no Pronto Socorro de Clínica Médica - Hospital São Paulo - UNIFESP/EPM



## ▪ Fábio Giannini

Médico especialista em Terapia Intensiva pela AMIB e Clínica médica pela SBCM. Doutor em Ciências da Saúde pelo HCFMUSP. MBA executivo em Saúde pela FGV. Gerente de Recursos Humanos e Liderança do Imed Group



## ▪ Você!

Médico brasileiro que participou conosco no evento ao vivo produzido pela AcademiaMedica.com.br. Foram mais de 700 médicos que colaboraram com mais de 300 questionamentos sobre o assunto discutido

# SUMÁRIO

<b>PREFÁCIO</b>	4
<b>EVIDÊNCIA CIENTÍFICA</b> Como norte para a tomada de decisão	8
<b>COVID-19 NO BRASIL:</b> Visões acerca da epidemiologia em território nacional	10
<b>SUSPEITA DE DIAGNÓSTICO DE COVID-19:</b> Evidências sobre os sintomas	11
<b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS CASOS GRAVES</b>	14
<b>DIAGNÓSTICOS:</b> Testes sorológicos x testes moleculares	16
<b>QUESTÕES DE SEGURANÇA:</b> Protegendo a equipe em primeiro lugar	23
<b>PROCEDIMENTO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA</b> do paciente com vírus SARS-CoV-2	24
<b>TRATAMENTOS EM CURSO:</b> Qual a viabilidade de cada fármaco proposto?	28
<b>CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA</b>	32
<b>ANTICOAGULANTES</b>	32
<b>CORTICOESTEROIDES</b>	33
<b>ANTIPARASITÁRIOS E ANTIHELMÍNTICOS</b>	34
<b>QUANDO USAR UMA NOVA DROGA?</b>	34
<b>SEGUNDA ONDA:</b> Há probabilidade de novos picos epidemiológicos?	35
<b>CONCLUSÃO</b>	36

# Lacuna entre evidência, desejo e prática

/// *Acreditamos que a medicina seja um campo ordenado de conhecimento e procedimentos. Mas não é. É uma ciência imperfeita, um empreendimento baseado na transformação constante do conhecimento, em informações incertas, em indivíduos falíveis e, ao mesmo tempo, sempre desafiando os limites. Sim, existe ciência no que fazemos, mas também hábito, intuição e, às vezes, simples adivinhações. Há uma lacuna entre o que sabemos e o que pretendemos. E essa lacuna complica tudo o que fazemos. ///*

---

ATUL GAWANDE, em *Complicações: dilemas de um cirurgião* diante de uma ciência imperfeita

Antes mesmo do SARS-CoV 2 fazer parte do nosso cotidiano como médicos, dos colegas das demais profissões da saúde e, também, de toda a sociedade, já enfrentávamos o que hoje chamamos de infodemia.

Já era impossível saber tudo o que há de se saber sobre um assunto específico ou genérico. Pasmem vocês, são mais de 2 milhões de artigos científicos publicados anualmente nas revistas médicas indexadas e revisadas por pares. Já não havia como estar ciente de todo esse conhecimento.

Esse volume insano de publicações já anunciava a nossa dificuldade de estar sempre no melhor da evidência científica. Sabemos que a ciência médica, mais do que tudo, precisa de tempo para ser validada e provada por pares, em diferentes hospitais do mundo. A história nos mostrou que a aceleração desse processo pode ser extremamente prejudicial e levar dano a pacientes, incorrendo em falhas éticas graves.

Um evento catastrófico como a pandemia do COVID-19 eleva ainda mais a energia da gigantesca rede de pesquisadores, indústrias e entes com ou sem conflitos de interesse afim de resolver essa brutal chaga. Estamos em momento de caos da informação, na qual os ditames científicos estão sendo flexibilizados em prol da perigosa cura a todo custo.

Apesar disso, há caminhos. Sim... sabemos que o nosso conhecimento nunca será completo. Entretanto, a busca por minimizar o caos provocado pelo Coronavírus Sars-CoV-2 já conta com a experiência relatada de diferentes centros de pesquisa de todo o mundo e estão sendo validadas aqui no Brasil.

Como a frase do colega nova yorkino e proeminente escritor sobre a arte médica, Atul Gawande, o limite da ciência médica está sendo posto à prova a todo o momento e o que você vê nas páginas a seguir, não tem o intuito de trazer verdades absolutas. Tem o intuito de apresentar o que colegas do mundo todo já trouxeram e validaram como efetivos ou não no manejo de uma doença tão poderosa e, ainda, tão desconhecida.

Esse é o primeiro e-book da série “Evidências Científicas Acerca do COVID-19” e pudemos contar com a sabedoria e experiência de dois médicos pesquisadores brasileiros que estão atuando diretamente nos “covidários” ou ainda gerindo grandes equipes que estão nesses centros. Agradeço aos colegas João A. Prats e Fábio Giannini por toda a generosidade em compartilhar seus conhecimentos em nossa conferência online realizada no dia 30/04/2020. Esse material tenta humildemente ser fidedigno com a didática de vocês apresentada durante todo o evento.

É uma grande oportunidade para mim e para a Academia Médica contar com o apoio da Eurofarma para tornar um material tão rico como esse, viável e viral, para todos os médicos de todo o Brasil. Esse e-book é um material único até então, que tem o intuito de demonstrar o que existe de ciência de ponta já feita sobre a proteção das equipes multiprofissionais, diagnóstico da doença e tratamento.

Aproveitem bem.

▪ **FERNANDO TODT CARBONIERI**

**MÉDICO, FUNDADOR DA ACADEMIAMEDICA.COM.BR E MEDIADOR DO EVENTO EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS ACERCA DO COVID-19: DA SEGURANÇA DO MÉDICO AO TRATAMENTO DO PACIENTE**

# Evidência científica como norte para a tomada de decisão

*“ A minha opinião não é o que importa. Eu preciso provar, de uma maneira clara e científica, que as coisas que eu acho são verdadeiras. ”*

DR. JOÃO A. PRATS



Em tempos de pandemia devemos olhar com muito cuidado a apresentação de promessas terapêuticas para a COVID-19. Devido à urgência que a medicina tem de apresentar uma solução à uma doença desconhecida, à necessidade de governos em frear o avanço dessa chaga, à publicidade antiética e ao medo de todos os membros da sociedade, estamos vivendo em um mundo que não aceita esperar o rigor científico ao qual uma solução deveria ser submetida. O mundo hiperconectado pode desinformar e causar danos não intencionais (é o que esperamos) e, mesmo partindo de publicações de periódicos científicos renomados, podemos incorrer em certezas fulgazes.

A conferência “Evidências científicas acerca da COVID-19: da segurança do médico e de sua equipe ao tratamento medicamentoso” se propôs a revelar os **limites das “verdades científicas” traçando uma linha comparativa entre o que está sendo produzido e o que está sendo adotado pelos especialistas** nos serviços de referência de atendimento para a COVID-19. De uma forma indireta, apuramos o quanto o crescimento das publicações científicas pode se tornar uma ameaça para o exercício da medicina, pois a infodemia que acontece concomitante com a pandemia, pode atender a interesses alheios à prática ética e segura da medicina.

# COVID-19 NO BRASIL: VISÕES ACERCA DA EPIDEMIOLOGIA EM TERRITÓRIO NACIONAL

Na presente data (14 de maio de 2020), há uma **distribuição assimétrica do número de casos da COVID-19 em território nacional**. Algo que, aparentemente, por questões como a sua extensão territorial e devido sua logística de mobilidade pessoal, não deve ser homogêneo com o passar do tempo.

A porta de entrada para o novo coronavírus se deu principalmente por aeroportos, portos e outros locais com grande fluxo de pessoas. Por conta disso, é muito provável que a distribuição inicial da doença se dê nas cidades que são grandes hubs aéreos como São Paulo, Rio de Janeiro, Fortaleza e Manaus.

## Um país, vários Brasis e vários comportamentos simultâneos

A doença já ocorre em fases diferentes no país e isso ficará mais evidente nos próximos meses.

Sem querer cair no lugar comum de falarmos que moramos em um país composto de diversos países, veremos diferentes comportamentos da epidemia em meio à vastidão do território e da pluralidade cultural entre os estados e macrorregiões nacionais. Enquanto a doença ainda estará em curva ascendente em algumas

das capitais do Brasil, é bem provável que ela já esteja em outro momento nas cidades nas quais o surto veio de forma precoce. É certo raciocinar que componentes como as políticas públicas adotadas em municípios e estados, sejam preponderantes na influência da velocidade de disseminação da doença.

Será possível observar, também, a descentralização da doença nas metrópoles acometidas, com o vírus saindo das áreas centrais e se espalhando para as regiões mais periféricas que abrigam as populações mais carentes e/ou que vivem em aglomerados, principalmente habitados por populações mais vulneráveis.

Desta forma vemos que a doença se propaga de forma bastante heterogênea no país, o que deve levar a adoção de políticas mais adequadas para cada realidade dos locais que estão em determinada fase da doença.

[Routes for COVID-19 importation in Brazil](#)

## SUSPEITA DE DIAGNÓSTICO DE COVID-19: EVIDÊNCIAS SOBRE OS SINTOMAS

A COVID-19 é uma doença que apresenta pródromos virais comuns, mas que possui algumas características peculiares e outras “errantes”. Ainda não foi possível definir um fator que justifique o porquê alguns casos

não apresentam pródromos, outros apenas se apresentam com sintomas muito leves, outros moderados e, infelizmente, alguns, graves e muito graves.

Numa primeira fase da doença, aventa-se a hipótese de que, **a terapia mais adequada seria o uso de antivirais** para uma possível redução na replicação viral, com queda da carga viral. O que não foi comprovado por nenhum estudo até então. Por esse motivo, não deve ser praticado sem observação de estudo clínico e consentimento livre e esclarecido (TCLE) assinado pelo paciente.

Ao ser infectado, um indivíduo pode simplesmente não desenvolver doença alguma, funcionando apenas como vetor da doença.

Pacientes com sintomatologia leve, se manifestam com:

- Anosmia
- Perda do paladar
- Febre
- Dor no corpo
- Prostração
- Diarreia
- Rash cutâneo
- Conjuntivite

Uma segunda fase, pulmonar-inflamatória, tem início com o desencadeamento de uma intensa cadeia inflamatória no organismo do paciente. É nesta fase que o paciente procura atendimento apresentando **falta de ar e início de alteração aos exames de imagem.**

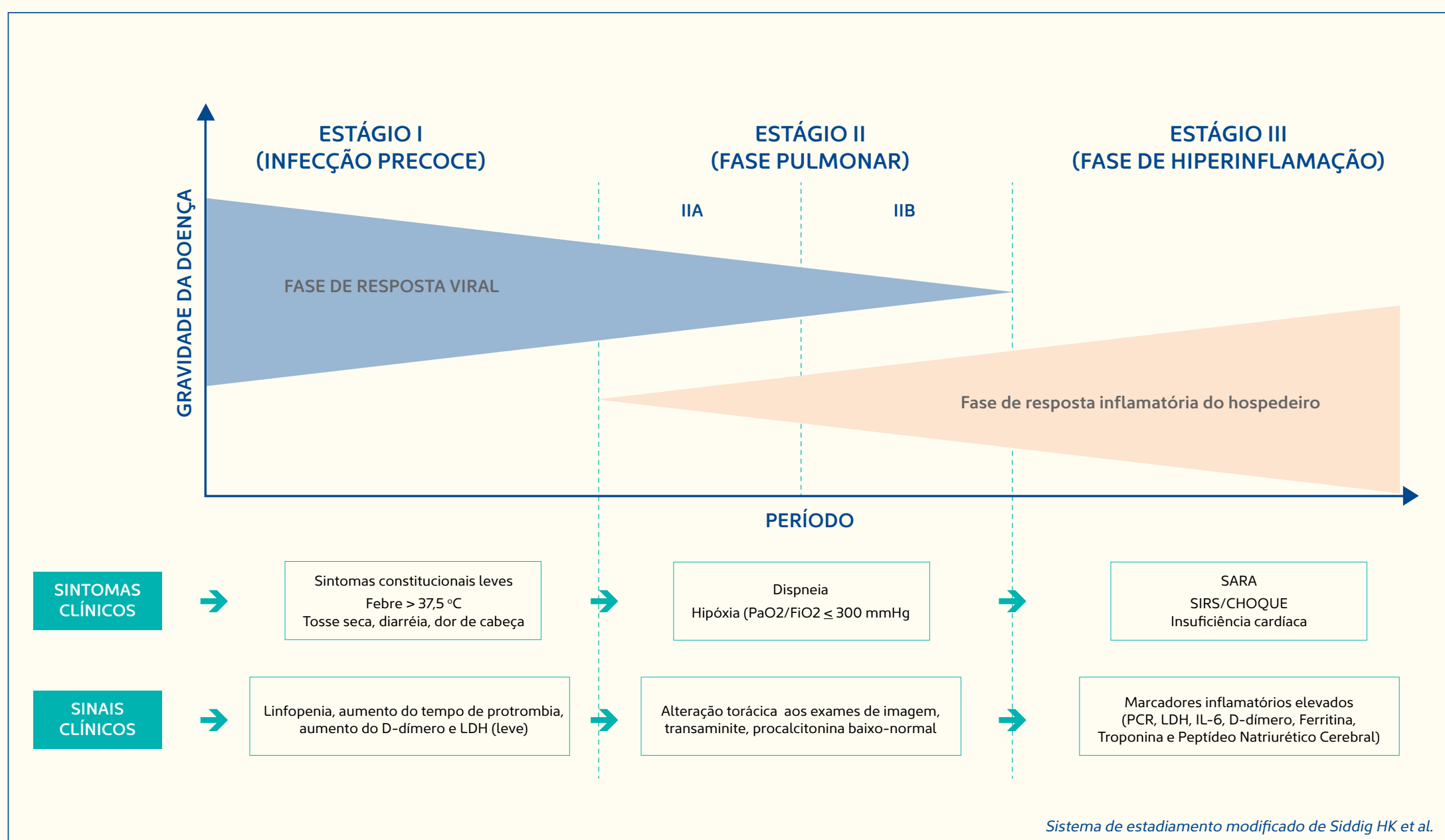
Na fase inflamatória exacerbada da doença, o paciente **pode evoluir de duas maneiras:**

- Pode desenvolver uma **resposta inflamatória elevada, porém limitada**, cursando com leve hipoxemia e resolução do quadro;
- Evolução com **cascata inflamatória muito exacerbada**, com marcadores inflamatórios muito intensos e que podem culminar na **Síndrome de angústia respiratória do adulto (SARA) com possível ativação excessiva da cascata de coagulação.**

Na fase inflamatória exacerbada, a hipótese é de que as terapias anti inflamatórias sejam mais adequadas para redução dos marcadores de inflamação e possível melhora do quadro clínico. É nessa linha que alguns protocolos de estudo estão sendo seguidos no momento.

Alguns protocolos têm utilizado **os antivirais em qualquer estágio da doença**, entretanto sem resultados expressivos até então.

A figura abaixo demonstra todas estas fases de progressão da doença.



↑ ADAPTADO DO ARTIGO:

Siddiqi, H. K., & Mehra, M. R. (2020). COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*, 39(5), 405–407.

[CLIQUE AQUI PARA O ARTIGO ORIGINAL](#)

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS CASOS GRAVES

Pacientes acometidos pela COVID-19 que manifestam a forma grave da doença apresentam diversas manifestações clínicas:

- Em um [estudo chinês](#), as manifestações mais graves nesses pacientes foram SARA e a coagulação intravascular disseminada (CIVD) com um índice baixo.
- Já no estudo encabeçado pelo *Massachusetts General Hospital (MIT)*, em Boston, vemos muitos pacientes com **injúria renal além da SARA e CIVD.**

[CLIQUE AQUI PARA O ARTIGO ORIGINAL](#)

Tais pacientes podem apresentar como **primeira manifestação a hipoxemia, sem necessariamente taquipneia, podendo até estar assintomático inicialmente.**

No desenvolver da doença todos os mecanismos compensatórios utilizados na tentativa de normalizar a homeostasia do paciente se esgotam e **o paciente se torna sintomático em poucos dias, as vezes horas.**

Se o paciente tiver uma **frequência respiratória sustentada**, acima de 28 irpm e **com saturação abaixo de 93%** em ar ambiente, o paciente deve ficar sob maior vigilância. Caso o paciente seja submetido a oxigenoterapia e não obtiver resposta satisfatória significativa ou começar a apresentar distúrbio do sensório, aumento da frequência respiratória, relação  $PaO_2/FiO_2$  baixa o paciente deve ser intubado e iniciar ventilação mecânica (VM), sem postergar a ação.

**Resumindo, se o paciente estiver utilizando muita musculatura acessória para respirar; estiver taquipneico; está em oxigenoterapia acima de 5L/min e continua nas mesmas condições clínicas ele necessitará de VM: ESSA AÇÃO NÃO DEVE SER ADIADA!**

# DIAGNÓSTICOS: TESTES SOROLÓGICOS X TESTES MOLECULARES

Atualmente, os métodos de diagnóstico da COVID-19 estão centrados na utilização de **técnicas moleculares** ou **testes sorológicos** para confirmar a doença.

O método **padrão ouro** para detecção do vírus Sars-CoV-2 envolve uma técnica **quantitativa** baseada na **reação em cadeia da polimerase (PCR)**, que identifica **diretamente** o vírus nos mais variados tipos de amostras biológicas do paciente através do sequenciamento parcial ou total do genoma viral.

O PCR empregado aborda a tecnologia do **rRT-PCR**, do inglês *Real-Time Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*, ou também chamado de **RT-qPCR**, *Polymerase chain reaction quantitative real time*, que utiliza a **reação de transcrição reversa (RT)** para a obtenção de DNA a partir do RNA viral do Sars-CoV-2, possibilitando a detecção do vírus através da amplificação do material genético do mesmo. A detecção de RNA viral baseada em **rRT-PCR** é **sensível** e pode efetivamente confirmar a **infecção precoce** por Sars-CoV-2.



## Esse método proporciona a detecção do patógeno com precisão, com duração em torno de 2-6 horas por amostra.

Alguns ensaios estão levando um tempo maior para serem concluídos posto o aumento na demanda de testes ou necessidade de transferência de amostras para unidades que tenham o equipamento necessário para conduzi-lo.

O diagnóstico molecular necessita da **presença do genoma viral na amostra**, em **quantidades suficientes** para proceder à amplificação e posterior análise. **Perder o *timing* da replicação viral** pode fornecer **resultados falso-negativos**. Assim como, uma **coleta mal executada**, **erro na identificação da amostra**, **transporte e armazenamento inadequado** podem comprometer a viabilidade da amostra, o desempenho do ensaio e a precisão do diagnóstico.

Outro fato abordado em alguns estudos diz respeito aos exames feitos em indivíduos imunossuprimidos. A **imunossupressão** de pacientes resulta em uma **resposta imune mais tardia** ao vírus, caso as amostras sejam coletadas dentro dos prazos pré-estabelecidos em protocolos operacionais teremos uma outra forma de resultado falso-negativo.

[☰ CLIQUE AQUI PARA ESTUDOS](#)

O impacto mais emergente de um diagnóstico **falso-negativo** é a **propagação do vírus** pois permite que pacientes infectados circulem com o agente e transmitam a doença para indivíduos saudáveis. A **consequência** desse feito é a dificuldade de manter o controle preventivo da doença, cujo **objetivo é interromper e minimizar a disseminação do Sars-CoV-2**.

Nessas condições, uma forma de contornar esses resultados falso-negativos e também rastrear indivíduos infectados que por ventura tenham desenvolvido quadro assintomático são os **testes sorológicos**.

A **detecção de imunoglobulinas**, especialmente do **tipo IgA, IgM e IgG**, que são produzidas durante o período de infecção, pode ser uma ferramenta que combinada ao PCR, melhora a previsibilidade da doença, garantindo o diagnóstico oportuno de todos os pacientes infectados.

As **metodologias** empregadas nos **testes sorológicos**, que detectam **indiretamente** a presença viral através da **produção de anticorpos** pelo hospedeiro, em sua maioria são através de testes rápidos **imunocromatográficos**, **testes de quimioluminescência** e reações enzimáticas do tipo **ELISA** (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*).

## CARACTERÍSTICAS DO TESTES SOROLOGICOS EM USO

---

### ■ IgA ELISA

Sens 85%  
Espec 89%

Amostras colhidas com mais de 7 dias após início dos sintomas

---

### ■ IgM Quimiluminescência QML

Sens 67%  
Espec 99%

Amostras colhidas com mais de 7 dias após início dos sintomas

---

### ■ IgG ELISA QML

Sens 40% 82%  
Espec 96% 97%

Amostras colhidas com mais de 7 dias após início dos sintomas

---

### ■ IgG ELISA QML

Sens 18% 36%  
Espec 96% 97%

Amostras colhidas com mais 7 ou menos dias após início dos sintomas

---

[☰ CLIQUE AQUI PARA O ORIGINAL DA TABELA](#)

A **dinâmica da resposta humoral** parece apontar para níveis mais precoces de soroconversão de **IgA**. A IgA é o anticorpo responsável pela **imunidade de mucosas**, principal via de entrada do vírus Sars-CoV-2, cuja **constatação de títulos** deu-se por volta do **5º dia** após o primeiro contato com o vírus.

Uma resposta concomitante ao aumento de títulos de IgA é a soroconversão de **IgM**, com detecção em torno de **7 dias** após a infecção.

Ambos são anticorpos de **detecção precoce**, o que intui que podem ter títulos detectáveis num curto período de tempo. Porém, para a COVID-19, esse tempo de 5-7 dias pode se sobrepor aos quadros mais graves da doença, onde estima-se que a **mediana de latência** entre o início dos sintomas e o desenvolvimento da insuficiência respiratória franca seja de **8 dias**, com indicação de internação em UTI.

↑ O “TEMPO DE 5-7 DIAS” É ENCONTRADO NO ARTIGO:  
*Siddiqi, H. K., & Mehra, M. R. (2020). COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation, 39(5), 405–407.*

[☰ CLIQUE AQUI PARA O ARTIGO ORIGINAL](#)

A imunoglobulina **IgM** têm seus títulos aumentados em torno de **14 dias** a invasão viral. Nesse estágio imunológico, para algumas doenças, a proteção se torna vitalícia num contato seguinte com o agente etiológico, fazendo com que o quadro clínico não se desenvolva novamente ou apenas apresente-se mais brando.

**Todavia, para a COVID-19, estabelecer de fato se essa capacidade de proteção prolongada existirá ainda é um cenário duvidoso.**

Para os **testes sorológicos** o principal fator que ocasiona resultados **falso-negativos** é o tempo da janela imunológica.

**A janela imunológica compreende o período que marca o dia da invasão do agente etiológico, onde adquire-se a infecção, até o início da formação dos primeiros anticorpos direcionados ao mesmo.**

Testes realizados nesse intervalo podem prejudicar tanto a condução de casos e o tratamento precoce dos pacientes quanto às medidas de contenção da epidemia, impedindo que paciente com a COVID-19 sejam orientados a permanecer em quarentena.

Possivelmente, muitos pacientes também deixam de ser diagnosticados pois apresentam **quadros assintomáticos** ou com **sintomas leves**, o que diminui a procura pelos serviços de saúde que dão início ao processo.

Apesar da menor resposta inflamatória que esses pacientes demonstram, percebe-se uma capacidade maior de transmissibilidade, já que casos subnotificados podem prosseguir para o distanciamento social seletivo.

Além disso, a **variedade** na forma de **apresentação clínica** da doença constitui-se como ferramenta de confusão para o examinador, que muitas vezes induz ao erro diagnóstico mesmo após a realização de exames complementares.

Desse modo, a **conduta sedimentada** para a utilização desses testes complementares baseia-se principalmente na **sintomatologia**, e de maneira simplista, direciona **testes moleculares** para **pacientes sintomáticos** e **teste sorológicos** para os demais, sejam **assintomáticos**, com **sintomatologia atípica**, para **triagem** e **busca ativa** de casos não confirmados, desde que suas **restrições** sejam conhecidas e os resultados interpretados corretamente.

A **tomografia computadorizada do tórax** também deve ser utilizada como um **exame complementar** no auxílio ao diagnóstico da COVID-19, que costuma apresentar-se com padrão em vidro fosco intersticial bilateral difuso ou periférico. **Porém não é postulada para inferir diagnóstico isoladamente nem para controle de tratamento.**

Está **indicada** principalmente para **avaliar parênquima pulmonar** e excluir diagnósticos diferenciais conforme os achados de imagem, como também para vigilância de **tromboembolismo pulmonar** e desenvolvimento de **doença bacteriana secundária**, que podem estar presentes no paciente hospitalizado.

## QUESTÕES DE SEGURANÇA: PROTEGENDO A EQUIPE EM PRIMEIRO LUGAR

Em primeiro lugar devemos zelar pela segurança! Como a contaminação pode ser elevada, por não sabermos em que fase da doença o paciente se encontra, **deve-se priorizar a segurança da equipe** que realizará qualquer procedimento nesses pacientes.

[A recomendação da Associação de Medicina Intensiva Brasileira \(AMIB\) é bastante clara em relação à segurança da equipe.](#) Nela diz que para realizar procedimentos de ventilação (invasiva ou não) **os equipamentos devem estar completamente acoplados às estruturas anatômicas à que são destinados; possuir todos os filtros necessários a evitar disseminação de partículas no ambiente e, toda a equipe possua os equipamentos de proteção individual mais adequados para cada procedimento.**

Os casos em que se decida pela realização de **Ventilação não invasiva (VNI)** devemos respeitar todas as recomendações acima e **realizar somente associado ao ventilador mecânico.** Caso não tenha ventiladores disponíveis para VNI, optar pela intubação precoce.

# PROCEDIMENTO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA DO PACIENTE COM VÍRUS Sars-CoV-2

Para os pacientes que serão submetidos à ventilação mecânica é de fundamental importância que sejam adotadas boas práticas de conduta dentro do ambiente da unidade de terapia intensiva (UTI).

Primeiramente **deve-se intubar os pacientes da maneira mais rápida e eficiente possível, no intuito de diminuir a geração de aerossóis durante o processo.**

**O volume corrente deve ser baixo para proporcionar maior proteção ao pulmão do doente.**

No que diz respeito à escolha do ventilador, sempre dê preferência dos **melhores equipamentos para os pacientes mais graves.** Os parâmetros de volume, pressão e modo ventilatório devem ser escolhidos de acordo com a *expertise* do operador, conforme sua experiência clínica. Contudo, **a pressão de platô deve estar abaixo de 30 mmHg, bem como a pressão de distensão abaixo de 15 mmHg.** A figura abaixo resume essas recomendações.





*Imagem criado por Dr. Fábio Giannini*

Se mesmo com todas essas recomendações o seu paciente continuar hipoxêmico, podemos titular a **Pressão expiratória final positiva (PEEP)** e a **fração de oxigênio inspirado (FiO<sub>2</sub>)** para analisar se é possível **manter uma saturação de oxigênio no valor mínimo de 90% com uma FiO<sub>2</sub> até 60%**. Caso o cenário acima não seja possível, devemos nos guiar pelas tabelas clássica de PEEP e FiO<sub>2</sub> (ARDS NET).

## TABELA ARDSNET DE PEEP E FIO<sub>2</sub>: PROTOCOLO DE VENTILAÇÃO MÊCÂNICA

No que diz respeito ao **bloqueio neuromuscular** em ambiente de UTI, algumas casuísticas sugerem que **entre 20% e 50% dos pacientes são submetidos a este regime**. É preferível o uso de **cisatracúrio em bombas de infusão contínua (BIC)** podendo haver algum grau de hipercapnia permissiva sempre monitorando o paciente de perto.

Em casos onde o doente foi submetido a todos os procedimentos supracitados e a relação  $PO_2/FiO_2$  está constantemente abaixo de **150**, ele tem indicação de pronação. Contudo, pronar sem ter experiência na manobra é **arriscado!** Caso a equipe possua os requisitos para essa tarefa, deve-se proceder com a prona seguindo as [orientações da AMIB](#).

Como estes pacientes ficam muito tempo sob ventilação mecânica é **necessário o uso de hipnóticos de clareamento rápido como o propofol para induzir uma sedação profunda**. Outras correntes utilizam a **cetamina associada a leves doses de benzodiazepínicos** para evitar os efeitos dissociativos da cetamina.

**A cetamina além de ser uma droga relativamente estável possui propriedades broncodilatadoras e analgésicas, podendo inclusive reduzir as doses de opióides administradas.**

É sempre importante atentar para pacientes que passam longos períodos em ventilação, pois eles provavelmente necessitarão de *traqueostomia*. Essa decisão entretanto, **DEVE** ser individualizada, caso a caso.

De maneira geral devemos sempre garantir a segurança da equipe em primeiro lugar. Além disso, priorizar as boas práticas em ambiente de UTI, porque caso não sejam adotadas, a mortalidade entre os pacientes será elevada. Em seguida, a equipe deverá tomar medidas específicas para cada paciente baseadas na melhor evidência científica disponível **sobre fisiopatologia e seu julgamento clínico**. E esta evidência muitas vezes é somente o raciocínio clínico em cima da análise da fisiopatologia.

O treinamento prévio à demanda é sempre fundamental. Investir tempo para coreografar as ações com a sua equipe de UTI é fundamental à proteção de todos. Assim, quando a movimentação do seu serviço estiver exacerbada e a necessidade de manobras de ventilação forem requisitadas em caráter de urgência, você e sua equipe estarão bem preparados, diminuindo as chances de baixas.

## TRATAMENTOS EM CURSO: QUAL A VIABILIDADE DE CADA FÁRMACO PROPOSTO?

A Pandemia COVID-19 trouxe um enorme **esforço científico** na busca de soluções para a melhora da condição de saúde das pessoas infectadas.

Envolta em um arsenal de **técnicas, equipamentos e fármacos**, notamos o quanto a Medicina evoluiu nesses últimos meses a tal ponto que já se mostra capaz de resolver alguns dos problemas desencadeados pela doença.

No entanto, a necessidade de compartilhar informações nos levou à um caminho um tanto incerto no que tange a **confiabilidade dos ensaios clínicos** realizados para esse fim.

Existem inúmeros **viéses de pesquisa** que podem ser inferidos quanto aos **resultados obtidos, aos desenhos de estudo empregados, métodos de seleção de população, janela imunológica, fármacos que não passaram pelas fases pré-clínicas**, dentre outros, até encontrarmos o tão almejado tratamento efetivo.

## Não existem medicamentos específicos aprovados para a infecção por Sars-CoV-2.

Até o momento, **não existem medicamentos específicos aprovados para a infecção por Sars-CoV-2**. Portanto, os resultados divulgados dos fármacos aprovados para uso em ensaios clínicos são devido a demanda clínica urgente, e não ao sucesso de tratamento propriamente dito.

A maior parte dos medicamentos selecionados para estudos com a COVID-19 já são aprovados para uso em humanos, porém direcionados para outras doenças, as chamadas ***drug repurposing***, sendo consideradas seguras em primeira instância.

### **Drug Repurposing: a investigação de medicamentos existentes para novos fins terapêutico**

Vale ressaltar que estamos lidando com uma **nova doença** que pode apresentar características farmacocinéticas e farmacodinâmicas diferentes para cada um dos fármacos, sendo necessária **cautela na interpretação dos resultados** para emprego dos mesmos no tratamento do paciente mais grave.

Os pacientes que entram em **protocolos para uso desses fármacos** são pacientes que já **esgotaram as condutas** estabelecidas para COVID-19 nos serviços referenciais e ainda permanecem graves ou são incluídos em ensaios clínicos, por opção, mediante assinatura de **termos de consentimento livres e esclarecidos**.



**MENSAGEM FUNDAMENTAL:**

**É irresponsabilidade receitar fármacos para uso off label sem a capacidade de vigiar os resultados e colocar o paciente em um estudo científico. Até o momento, os estudos não apontaram benefício para nenhuma das drogas testadas para COVID-19. Primeiro, não devemos fazer o mal, por isso devemos ter as nossas condutas baseadas em evidências.**

É difícil conduzir **ensaios clínicos randomizados** de alta qualidade durante a pandemia, principalmente porque são **estudos longitudinais**, que demandam muito tempo para serem executados.

Com a Pandemia não temos tempo a perder. A maior parte das informações disponibilizadas são baseadas em análises de perspectivas e não prospectivas como categorizado originalmente para esse tipo de estudo epidemiológico.

Os tratamentos farmacológicos abordados neste material podem ser classificados basicamente como **terapias antivirais**, que tentam limitar a replicação viral, **terapias imunossupressoras** e **terapias imunomoduladoras**, que buscam reverter a tempestade de citocinas associada à fisiopatologia da COVID-19.

SUMÁRIO DE TRATAMENTO FARMACOLÓGICO PARA COVID-19

FÁRMACO	CLASSIFICAÇÃO	AÇÃO ESPERADA	PROPOSTA DE USO
CORTICÓIDE	GLICOCORTICÓIDE	REDUZIR PRODUÇÃO DE MEDIADORES INFLAMATÓRIOS	IMUNOSSUPRESSOR
CLOROQUINA HIDROXICLOROQUINA	ANTI MALÁRICOS	ELEVA O PH ENDOSSÔMICO E INIBE REPLICAÇÃO VIRAL DEPENDENTES DO PH	ANTI-VIRAL
REMDESIVIR	ANÁLOGO DE NUCLEOTÍDEO	ALTERA O PROCESSO DE TRANSCRIÇÃO DO RNA NA REPLICAÇÃO VIRAL	ANTI-VIRAL
TOCILIZUMAB	ANTICORPO MONOCLONAL	ANTAGONISTA DO RECEPTOR E IL-6	IMUNOMODULADOR
LOPINAVER RITONAVIR	INIBIDOR DE PROTEASE	IMPEDEM A PRODUÇÃO DE PEPTÍDEOS VIRAIS ATIVOS	ANTI-VIRAL
NITAZOXANIDA IVERMECTINA	ANTIPARASITÁRIO	PARECE INIBIR A IMPORTAÇÃO NUCLEAR DE PROTEÍNAS VIRAIS E DO HOSPEDEIRO NA REPLICAÇÃO VIRAL	ANTI-VIRAL
AZITROMICINA	ANTIMICROBIANO	AFEITO IMUNOMODULADOR BRONQUIOLAR, ALTERA PH ENDOSSÔMICO	IMUNOMODULADOR ANTI-VIRAL

↑ ELABORADO A PARTIR DAS SEGUINTE REFERÊNCIAS:

[1]

[2]

As fases da fisiopatologia da doença são extremamente relevantes para **compreender o objetivo terapêutico**. Para fases iniciais da doença, com pouca sintomatologia, é interessante o uso de **terapias antivirais**, reduzindo e até impedindo a replicação do vírus, tendo um bom **controle sobre a viremia**.

A partir do **estágio 2** da doença, que caminha para a **“tempestade de citocinas”** é possível fazer uso das **terapias anti-inflamatórias, imunossupressoras e imunomoduladoras** com o intuito de conter todo esse processo inflamatório que culmina em quadros respiratórios mais graves.

## CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

A polêmica **cloroquina e hidroxicloroquina** vêm apresentando resultados em alguns experimentos que **estão muito aquém da esperança que vinham trazendo como fármacos promissores nos primeiros pappers**, principalmente quando administrados em **doses elevadas**.

Até o presente momento (acrescentar data de publicação), mesmo em contradição à opinião pública, não há evidências seguras que aprovam o uso destes fármacos para o tratamento da COVID-19, em qualquer fase de evolução.

Estudos com boa metodologia, também apontam para um potencial dano aos pacientes que utilizam estes medicamentos, principalmente pelos seus conhecidos efeitos colaterais.

## ANTICOAGULANTES

A COVID-19 pode predispor os pacientes à **doenças trombóticas e coagulopatia pulmonar** acarretadas pelo amplo processo inflamatório, que resulta em altos valores de **D-dímero**.

A **terapia de anticoagulação** gera dúvidas quanto à escolha do agente, dosagem e monitoramento laboratorial anticoagulante. Estudos demonstram que pode ser usada



heparina, de preferência não fracionada, que além do efeito anticoagulante parece conter uma **propriedade antiviral** alterando a adesão do vírus a célula e, caso haja complicações, possui um fármaco antídoto, sulfato de protamina.



**Por enquanto não existe embasamento científico suficiente para aplicar novos protocolos operacionais de anticoagulação além do que é padronizado como profilático para pacientes em terapia intensiva.**

## CORTICOESTEROIDES

Alguns hospitais estão utilizando **corticosteróides** sob protocolo de pesquisa e devem apresentar os resultados em breve.

A evidência portanto, até este momento, é muito baixa para a COVID-19. Essa linha de trabalho, vem do uso cuidadoso, em baixas doses e em ciclos curtos, em especial aos paciente que desenvolvem desconforto respiratório grave **semelhante a SARA**.

## ANTIPARASITÁRIOS E ANTIHELMÍNTICOS

O uso dos antiparasitários/antiprotozoários em alguns experimentos se mostra bem tendencioso. Feita a associação com outro fármaco, corticóide por exemplo, para evitar quadros de estrogiloidíase por conta da imunossupressão, parece corroborar com o efeito imunossupressor.

## QUANDO USAR UMA NOVA DROGA?

Por isso nesse momento da pandemia é importante **debater e ter senso crítico** ao analisar os artigos. Muitos desses são **inconclusivos ou inconsistentes**, portanto, **difíceis de interpretar a terapêutica em termos de eficácia e segurança para o paciente.**

O uso de sua **prática clínica aliado ao seu conhecimento adquirido em campo** pode ser a melhor ferramenta terapêutica para estruturar **planos de ação individualizados**, para seu paciente. A recomendação ainda é aplicar as **medidas de prevenção**, antecedendo hospitalização, e caso haja infecção, abordar **manejo ventilatório da Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA)**, medidas profiláticas para infecções secundárias, anticoagulação, etc.

Outra sugestão é **criar protocolos de estudo** no serviço ao qual está vinculado, assim fica mais condizente **atribuir valor ao experimento** pois há o acompanhamento da evolução do paciente conforme o fármaco é administrado.

Para facilitar os seguimentos de estudos, a Anvisa emitiu a [Nota Técnica 14/2020](#), que traz orientações a patrocinadores, centros de pesquisa e investigadores para **desenvolver ensaios clínicos e estudos de bioequivalência que abordam o novo coronavírus**, buscando amenizar conflitos éticos e impulsionar a produção científica no país.

## SEGUNDA ONDA: HÁ PROBABILIDADE DE NOVOS PICOS EPIDEMIOLÓGICOS?

Todos os estudos que dizem respeito à epidemiologia são baseados em modelos matemáticos. Segundo estes modelos e os dados mais recentes disponíveis, o **Brasil se encontra em um momento ascendente na curva de casos** notificados, principalmente nos municípios mais afetados, como é o caso de São Paulo.

Alguns estudos de universidades renomadas como o Massachusetts Institute of Technology (MIT) e a universidade de Harvard demonstraram que mesmo os países adotando medidas de distanciamento social

mais curtas ou prolongadas, há **possibilidade de uma segunda onda de casos da COVID-19**. Com isso, critérios para a saída do isolamento social devem ser adotados.

Um critério adequado a ser adotado pode ser: **liberar primeiramente as pessoas com baixo risco e imunes fazendo um teste de soroprevalência em grandes partes da população**. Essa parte da população terá interação com um baixo número de pessoas suscetíveis à doença e com isso é possível frear a transmissão do vírus.

Isso impactaria inclusive na capacidade de leitos da UTI. Contudo, **tais modelos matemáticos não levam em consideração os aspectos econômicos e sociais, além de muitos casos subnotificados**.

## CONCLUSÃO

Enfim, as pesquisas são estudos que devem ser muito bem planejados e por isso acabam demandando maior tempo para serem divulgadas. Todo esse processo é uma forma de garantir a fidedignidade nos resultados, que devem ser inferidos estatisticamente.

Há problemas de diversas ordens, que vêm sendo notados nessa época de carência de resposta clínica, tanto técnica quanto farmacológica, para conter os males provocados pelo vírus Sars-CoV-2.

Os processos de submissão de trabalhos foram alterados, muitos passam somente pela avaliação de um editor, enquanto o processo de revisão por pares fica em *stand by*, o que acarreta certa desconfiança quanto a qualidade desses experimentos.

O fato da COVID-19 propor essa disseminação de conteúdo de maneira tão rápida deve ser visto com senso crítico, para o lado bom e também para o lado ruim da impulsividade científica, buscando sempre analisar o que está sendo produzido antes de submeter seu paciente a verdades de “pontos de vista” ou “conclusões preliminares”.



## **FICHA TÉCNICA DO COMPILADO DO WEBINAR TELEMEDICINA - EUROFARMA**

### **Palestrantes e Mediador do webinar**

Fábio Giannini

Fernando Todt Carbonieri

João A. Prats

### **Consolidação de Conteúdo e organização**

Diego Arthur Castro Cabral

Renata Campos Cadidé

### **Arte e Editoração**

Mergé Studio

### **Produção**

Academia Médica

### **Promoção**

Eurofarma

### **Como citar este ebook**

CABRAL, CADIDÉ, CARBONIERI, GIANNINI E PRATS. *Consolidado do evento "Evidências Científicas Acerca da COVID-19: da segurança do médico ao tratamento do paciente". Eurofarma; Academia Médica: 2020.*



# EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS ACERCA DA COVID-19

---

