

**Análise do coronavírus SARS-CoV-2 / COVID-19 no cenário atual da
pandemia mundial: revisão de literatura****Analysis of the coronavirus SARS-CoV-2 / COVID-19 in the current
world pandemic scenario: literature review**

DOI:10.34119/bjhrv3n3-237

Recebimento dos originais:08/05/2020

Aceitação para publicação:27/06/2020

Maria Clara Ayres Estellita

Graduanda em Odontologia pela Universidade Federal do Ceará

Instituição: Universidade Federal do Ceará

Endereço: Rua Monsenhor Furtado, S/N - Rodolfo Teófilo, Fortaleza – CE

E-mail: mclaraestellita@gmail.com

Samuel Chillavert Dias Pascoal

Graduanda em Odontologia pela Universidade Federal do Ceará

Instituição: Universidade Federal do Ceará

Endereço: Rua Monsenhor Furtado, S/N - Rodolfo Teófilo, Fortaleza – CE

E-mail: chillavertsamuel98@gmail.com

Karlos Eduardo Rodrigues Lima

Graduanda em Odontologia pelo Centro Universitário Católica de Quixadá

Instituição: Centro Universitário Católica de Quixadá

Endereço: R. Juvêncio Alves, 660 - Centro, Quixadá-CE , Brasil

E-mail: karlosed99@gmail.com

Eduardo da Cunha Queiroz

Graduando em Odontologia pelo Centro Universitário Católica de Quixadá

Instituição: Centro Universitário Católica de Quixadá

Endereço: R. Juvêncio Alves, 660 - Centro, Quixadá-CE , Brasil

E-mail: eduardocq2009@hotmail.com

Samuel Chillavert Dias Pascoal

Mestre em Odontologia pela Universidade Federal do Ceará

Instituição: Universidade Federal do Ceará

Endereço: Rua Monsenhor Furtado, S/N - Rodolfo Teófilo, Fortaleza – CE

E-mail: talita_arrais@hotmail.com

Talita Arrais Daniel Mendes (orientador)**RESUMO**

Desde dezembro de 2019 diversos casos de pneumonia de etiologia viral começaram a surgir na Ásia Ocidental, mais especificamente na cidade de Wuhan, e posteriormente, se espalhando pelo mundo todo. Sabe-se que o patógeno causador dessa pandemia viral é um

novo tipo de coronavírus, o SARS-CoV-2. Objetivou-se revisar a literatura acerca do surgimento do novo coronavírus, discutir a evolução, adaptação e disseminação desse surto no mundo. Para isso, realizou-se duas buscas distintas no PubMed, na primeira utilizando os descritores “COVID-19”, “Pandemics” e “Mortality”, devidamente cadastrados no MeSH e combinados entre si pelo operador booleano “AND” e na segunda os descritores “COVID-19”, “Outbreaks”, “Clinical Trial” e “In vitro”, combinados entre si pelo operador booleano “AND”. Ao final das buscas, foram incluídos 10 estudos. Os estudos demonstram que a hidroxicloroquina pode ser uma opção eletiva e eficaz no tratamento da COVID-19, inibindo a infecção, além disso, relatam que a diminuição da proteína tribbles 3 em homens com idade avançada justifica a susceptibilidade desse grupo à infecção. Evidencia-se ainda que o uso de máscaras cirúrgicas pode reduzir a emissão de partículas do vírus no ambiente em gotículas respiratórias.

Palavras-chave: COVID-19, Pandemics, Mortality, Outbreaks.

ABSTRACT

Since December 2019, several cases of viral pneumonia have occurred in West Asia, more specifically in the city of Wuhan, and subsequently spread worldwide. You know if the pathogen that causes this viral pandemic is a new type of coronavirus, or SARS-CoV-2. Objective: To review the literature on the emergence of new coronaviruses, to discuss the evolution, adaptation and dissemination of this type in the world. To do this, perform two different searches on PubMed, using the descriptors “COVID-19”, “Pandemics” and “Mortality”, correctly registered in MeSH and combined between the Boolean operator “AND” and in the second, the descriptors “COVID-19”, “Outbreaks”, “Clinical Trial” and “In vitro”, combined by the Boolean operator “AND”. At the end of the searches, 10 studies were included. The studies that demonstrate that hydroxychloroquine can be an elective and effective option in the treatment of COVID-19, inhibiting the infection, in addition, relating the reduction of proteins tribbles 3 in men with advanced age justifying the susceptibility of this group to the infection. Evidence - even though the use of surgical masks can reduce the emission of viruses in the environment in respiratory droplets.

Keywords: COVID-19, Pandemics, Mortality, Outbreaks.

1 INTRODUÇÃO

O surto de qualquer doença representa um grande desafio para a saúde pública. Os vírus, por exemplo, são um dos principais patógenos responsáveis pelo surgimento de infecções sazonais, que podem dar origem a epidemias afetando diversas regiões, ou até mesmo uma pandemia, afetando todos os continentes, como as já aconteceram durante a história da humanidade. Doenças como a Cólera, Influenza, HIV e H1N1 representaram uma grande ameaça para a saúde e economia mundial¹.

Em dezembro de 2019 começaram a surgir diversos casos de pneumonia viral na Ásia Ocidental. As primeiras manifestações estavam associadas a pacientes que passaram pelo Mercado Atacadista de Frutos do Mar de Huanan em Wuhan, capital de Hubei, na China, e rapidamente se propagou pelo mundo dando origem a uma pandemia². Os estudos

mostram que o patógeno causador dessa pandemia viral trata-se de um novo tipo de coronavírus, classificado atualmente como SARS-CoV-2, 2019 n-CoV ou COVID-19, que apresenta um potencial de replicação muito forte³.

Existem sete tipos de coronavírus que podem causar problemas respiratórios e gastrointestinais, sendo o COVID-19 o último da classificação. Além deste, existe também o SARS-CoV e o MERS-CoV que também podem causar sintomas graves, e o HKU1, NL63, OC43 e 229E, que são outros tipos, entretanto estão associados a sintomas mais leves⁴. Os vírus da família *Coronaviridae* são compostos por um grupo de material genético com aproximadamente 30 quilobases de comprimento, envolvido por picos de proteínas que ao ser analisado microscopicamente, irá apresentar a morfologia similar à de uma coroa, por isso são chamados de coronavírus³.

Esses se apresentam de várias formas, como a manifestação em estágios mais leves, onde o paciente pode sentir febre, fadiga, tosse seca, mialgia e insuficiência respiratória ou de modo mais grave, apresentando quadros de cefaleia, tontura, dor abdominal, diarreia, náusea, vômito e até mesmo a morte⁵.

Alguns dados epidemiológicos mostram que antigamente a população já foi afetada por outros tipos de coronavírus. Em Novembro de 2002 surgiu um surto do Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-COV), em Guangdon na China, onde resultou em mais de 8000 infecções e 774 mortes em 37 países. Já em 2012, detectaram um surto do Corona Vírus da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), na Arábia Saudita, onde resultou em cerca de 2400 infecções e 858 mortes no oriente médio. Os demais (HKU1, NL63, OC43 e 229E) são definidos como alpha coronavírus por serem mais comuns e causar doenças respiratórias leves semelhantes a um resfriado³.

De todos os vírus da família *Coronaviridae*, o COVID-19 é o mais agressivo e vem causando uma catástrofe no mundo inteiro, devido sua rápida replicação e letalidade. Segundo relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS), no dia 20 de Janeiro de 2020 surgiu o primeiro surto do COVID-19 com 282 casos confirmados e 06 mortes distribuídas em 04 países, sendo que 272 casos foram em Wuhan, na China, e o restante na Tailândia, Japão e República da Coreia. No dia 25 de Março de 2020, após a OMS declarar pandemia do COVID-19, os números são assustadores, já somando 509.164 casos confirmados e 23.335 mortes, distribuídas por todos os continentes, sendo os 04 países mais afetados a China com 82.078 casos e 3.298 mortes, Itália com 80.539 casos e 8.153 mortes, Estados Unidos da América (EUA) com 68.334 casos e 911 mortes e Espanha com 56.188 casos e

4.089 mortes. O restante dos casos estão distribuídos por 201 países, áreas e territórios. No entanto, apesar dos números serem alarmantes, ainda existe uma grande quantidade de portadores assintomáticos na população, o que significa que este número tende a aumentar e por isso a taxa de mortalidade está sob constante atualização⁶.

Cerca de 80% dos pacientes terão uma manifestação leve, com taxa de letalidade de 2,3%, porém, em idosos com idade entre 70 e 79 anos a taxa é de 8,0%, e acima de 80 anos, 14,8%. O grupo de risco para o COVID-19 é composto por idosos acima de 50 anos, diabéticos e cardiopatas, entretanto, as medidas preventivas devem ser aplicadas a todas as faixas etárias, uma vez que um paciente não classificado como grupo de risco pode adquirir o vírus e atuar como vetor, transmitindo para outro paciente que é do grupo de risco, dessa forma replicando o vírus⁷.

A busca por um tratamento eficaz em pacientes sintomáticos é impreterível, atualmente não existe remédio ou vacina para o COVID-19, porém, estudos estão sendo realizados para que se possa encontrar o fármaco ideal para combatê-lo. Alguns autores sugerem que o uso da hidroxicloroquina (HCQ) associada à azitromicina possam ser eficazes no tratamento do COVID-19, entretanto, é necessário que sejam realizados mais estudos para que possa ser aplicado em humanos⁸.

Assim sendo, o objetivo do presente estudo é revisar a literatura acerca do surgimento de um novo coronavírus (SARS-CoV-2 / COVID-19), discutir a evolução, adaptação e disseminação desse surto no mundo, além de ressaltar a importância das medidas preventivas no combate ao vírus e expor dados epidemiológicos importantes quanto à pandemia.

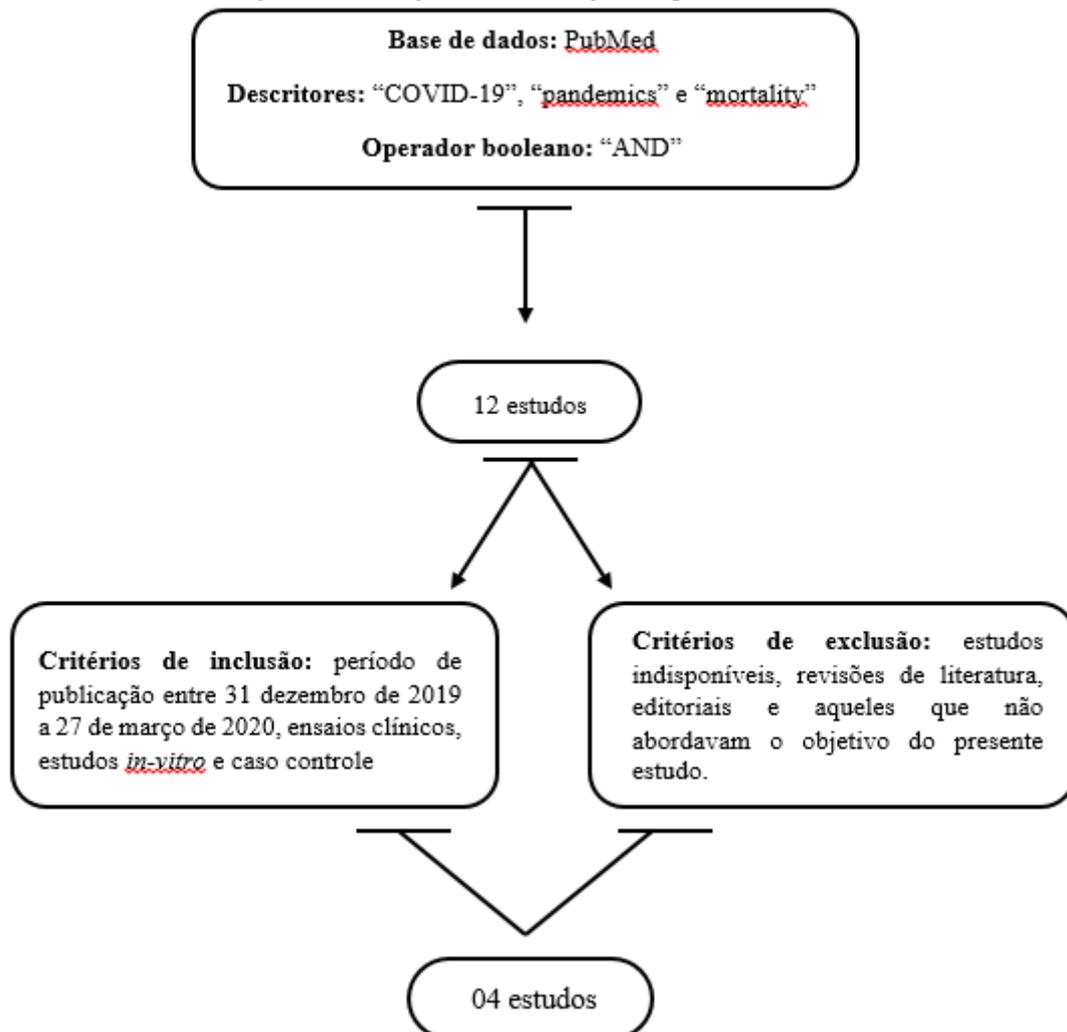
2 METODOLOGIA

Realizou-se duas buscas distintas, na qual a primeira utilizou-se os descritores “COVID-19”, “pandemics” e “mortality” devidamente cadastrados no MeSH, combinados entre si pelo operador booleano “AND”, na base de dados PubMed. Foram encontrados um total de 12 estudos, no período de publicação entre 31 dezembro de 2019 a 27 de março de 2020, após a leitura minuciosa de títulos e resumos, selecionou-se 04 estudos (Figura 01).

Foram incluídos ensaios clínicos, estudos *in-vitro* e caso controle, e excluídos estudos que não estavam disponíveis, revisões de literatura, editoriais e aqueles que não abordavam o objetivo do presente estudo.

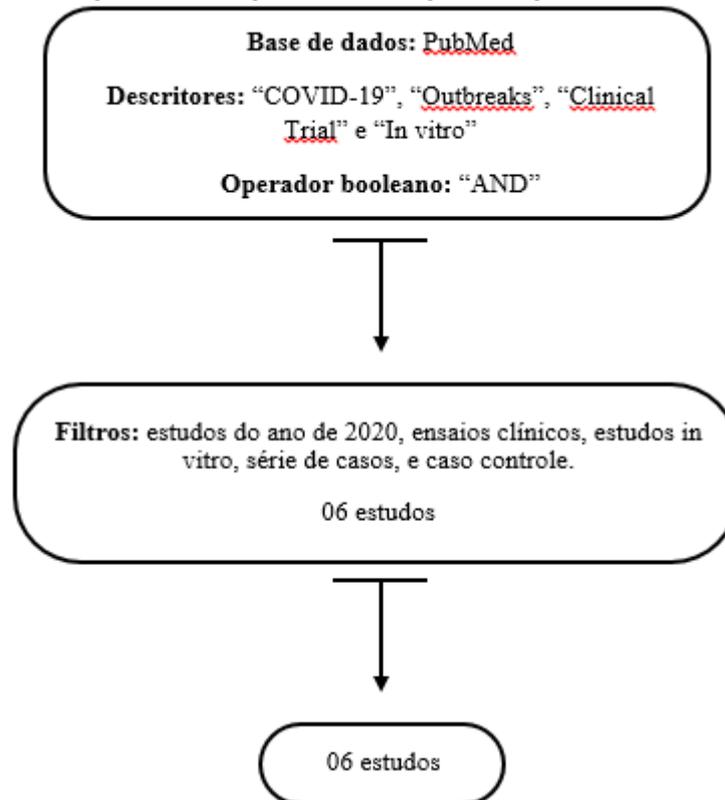
A segunda busca foi realizada na base de dados Pubmed e Science Direct, onde utilizou-se os descritores "COVID-19", "Outbreaks", "Clinical Trial" e "In Vitro" combinados entre si, pelo operador booleano "AND", utilizando-se o filtro para estudos do ano de 2020, ensaios clínicos, estudos in vitro, série de casos, e caso controle onde foram encontrados 06 estudos, e os mesmos foram selecionados na íntegra, pois abordavam o tema de maneira eficaz (Figura 02).

Figura 01: Fluxograma metodológico da primeira busca.



Fonte: autores, 2020.

Figura 02: Fluxograma metodológico da segunda busca



Fonte: autores, 2020.

3 RESULTADOS

Com as duas buscas, foram encontrados ao total 18 artigos. Desses, 8 foram excluídos por não cumprirem os critérios de inclusão do presente estudo. Ao final, restaram 10 publicações que estavam em conformidade com os critérios de inclusão e exclusão deste estudo (tabela 01), sendo que Lu e seus colaboradores (2020) realizaram o sequenciamento de última geração de amostras do líquido de lavagem broncoalveolar de nove pacientes que encontravam-se internados em três hospitais de Wuhan, província da China, com pneumonia viral e negativos para os principais tipos de agentes patogênicos respiratórios, utilizando a análise filogenética dos genomas de 2019-nCoV para determinar a evolução histórica do vírus e a sua provável origem³.

Após relatos de que a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) é o principal receptor de células hospedeiras para o 2019-nCoV, Xu e seus colaboradores (2020), objetivando avaliar o potencial de infecção do vírus na cavidade oral, analisaram sequências de ácido ribonucleico de diferentes tecidos, de aproximadamente 13 tipos de órgãos distintos, a fim de explorar a presença de ECA2 nas mucosas da cavidade oral e o seu possível potencial de infecção².

Já Gautret e seus colaboradores, também em 2020, delinearão analisar a função do fármaco HCQ nas cargas virais respiratórias, tratando pacientes franceses maiores de 12 anos e testados positivamente para COVID-19, em ambiente hospitalar, com dose diária de 600mg de HCQ por 10 dias, e a depender da situação clínica, adicionou-se azitromicina ao tratamento, com acompanhamento diário dos casos durante 14 dias⁸. Subsequentemente, Liu e seus colaboradores (2020), avaliaram o efeito antiviral do sulfato de HCQ, um derivado do fosfato de cloroquina (CQ), muito menos tóxico que este, no tratamento da infecção por SARS-CoV-2 em comparação com o CQ *in vitro*, julgando a concentração citotóxica e a eficácia antiviral destes fármacos contra o 2019-nCoV⁵.

Quanto aos achados tomográficos de pacientes diagnosticados com COVID-19, Chate e seus colaboradores (2020) descreveram estes achados de uma série de casos brasileiros, reunindo 12 pacientes testados positivos para SARS-CoV-2 e submetidos a tomografia de tórax⁹.

Ainda, Moraes e seus colaboradores (2020), analisaram os dados da expressão de tecido genótipo para experienciar se o envelhecimento pulmonar está associado a alterações transcricionais nas proteínas humanas e em genes codificadores que potencialmente interagem com o SARS-CoV-2¹⁰, e Leung e seus colaboradores (2020), por meio de um ensaio clínico, objetivaram observar a importância das rotas respiratórias de transmissão de gotículas e aerossóis, quantificando a quantidade de vírus respiratório exalado por pacientes diagnosticados com doenças agudas por vírus respiratórios, além de avaliar a eficácia da máscara cirúrgica no impedimento da transmissão dos vírus¹¹. Por fim, Wölfel e seus colaboradores (2020), realizaram uma análise virológica de nove casos de Munique, na Alemanha, diagnosticados com COVID-19, utilizando amostras colhidas durante a internação em hospital e desde o diagnóstico inicial¹².

Ademais, ainda quanto aos possíveis métodos em estudo para o tratamento da COVID-19, Caly e seus colaboradores (2020), relataram em um estudo *in vitro* o uso do antiparasitário ivermectina, a fim de analisar uma provável atividade antiviral de amplo espectro em células vero duas horas após serem infectadas pelo SARS-CoV-2¹³, já Yao e seus colaboradores (2020), propõem, a partir de um estudo *in vitro* com células vero infectadas pelo SARS-CoV-2, a utilização da HCQ no tratamento de pacientes diagnosticados com o vírus e em estado crítico, acreditando que ela seria útil no controle da tempestade de citocinas, fator característico da fase mais avançada da infecção¹⁴ (Tabela 01).

Tabela 01: resultados da busca bibliográfica e compilação dos achados por intermédio dos critérios de inclusão e exclusão.

Autor/ano	Tipo de estudo	Objetivo	Métodos	Resultados
<u>Lu et al., 2020</u>	Caso controle	Realizar sequenciamento genético e descrever a caracterização genômica do 2019-nCoV.	Foi realizada análise filogenética de sequências genômicas de 2019-n-CoV e de outros coronavírus para determinar a história evolutiva do vírus e definir sua provável origem.	As sequências genômicas foram semelhantes (99% de identidade), e o 2019-nCoV é divergente o suficiente do SARS-CoV para ser considerado um novo betacoronavírus. Os morcegos podem ser o hospedeiro original do vírus, que pode ser capaz de se ligar ao receptor da ECA2 em humanos.
<u>Xu et al., 2020</u>	Ensaio clínico	Explorar se a ECA2 é expressa na cavidade oral, afim de investigar as possíveis rotas de infecção do 2019-nCoV.	Foram analisados dados de sequências de ácido ribonucleico de tecidos da cavidade oral e de outros órgãos para avaliar a expressão de ECA2.	A ECA2 se expressa na mucosa da cavidade oral e principalmente em células epiteliais da língua, demonstrando que a cavidade bucal é um risco potencial para a suscetibilidade infecciosa por 2019-nCoV.
<u>Gautret et al., 2020</u>	Ensaio clínico não randomizado.	Avaliar o papel da HCQ nas cargas virais respiratórias.	Tratou-se pacientes com COVID19 com três doses diárias de 200mg de HCQ por dez dias, e a depender da condição clínica, adicionou-se azitromicina ao tratamento.	Vinte casos foram tratados e mostraram uma redução significativa do transporte viral, a azitromicina adicionada à HCQ foi significativamente mais eficiente na eliminação do vírus.
<u>Liu et al., 2020</u>	Estudo in-vitro	Avaliar o efeito antiviral do sulfato de HCQ contra a infecção por SARS-CoV-2 em comparação com o CQ in vitro.	Foram realizados testes de citotoxicidade do sulfato de HCQ e do CQ em células de rim de macaco verde africano e de atividade antiviral.	O sulfato de HCQ pode inibir a infecção por SARS-CoV-2 in vitro, podendo ter um bom potencial para combater a doença. Apesar de menos tóxico que o CQ, o uso prolongado pode causar consequências e overdose.
<u>Chate et al., 2020</u>	Série de casos	Descrever os achados tomográficos da primeira série de casos brasileira de COVID-19.	Foram incluídos 12 pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19 e que foram submetidos a tomografia do tórax.	Foram observadas: opacidade em vidro fosco (100%); pavimentação em mosaico (58%); consolidação alveolar (33%); sinal do halo invertido (8%); e derrame pleural (8%). Casos assintomáticos exibem achados pulmonares com menor frequência que os sintomáticos.
<u>Moraes et al., 2020</u>	Estudo in situ	Analisar se o envelhecimento pulmonar está associado a alterações transcricionais em proteínas que	Identificação de genes expressos diferencialmente durante o envelhecimento em amostras de pulmão humano, através do	A expressão pulmonar do homólogo tribbles 3 (TRIB3), diminui especificamente em homens durante o envelhecimento, sugerindo que a estimulação do TRIB3 pode ser eficaz no tratamento da infecção por SARS-CoV-2.

		interagem com SARS-CoV-2.	portal Genotype Tissue Expression versão 7.	
<u>Leung et al., 2020</u>	Caso-controle	Explorar a importância das rotas respiratórias de transmissão de gotículas e aerossóis e avaliar a eficácia das máscaras no impedimento da transmissão do vírus.	Realizou-se teste para rápido para influenza e coleta por meio de zaragatoas, bem como análise de respiração exalada para comparar pacientes que utilizavam máscara ou não (alocação na proporção 1:1).	Os resultados indicam que as máscaras cirúrgicas podem impedir a transmissão do coronavírus, que foi detectado em gotículas respiratórias (3 de 10 – 30%) e aerossóis (4 de 10 – 40%) sem o uso de máscaras. Em pacientes que fizeram uso de máscara não foi detectado nenhum vírus.
<u>Wölfel et al., 2020</u>	Série de casos	Analisar virologicamente 9 casos de pacientes com COVID-19 em Munique, na Alemanha.	O estudo utiliza amostras colhidas durante o curso clínico no hospital, bem como desde o diagnóstico inicial. Todos os testes de diagnóstico inicial seguiram os padrões de qualidade.	A replicação ativa nas vias aéreas superiores foi confirmada por intermediários de RNA viral em amostras de garganta. A soroconversão ocorreu após 7 dias em 50% dos pacientes. A permanência de RNA viral no escarro durou mais que o final dos sintomas.
<u>Caly et al., 2020</u>	Estudo in vitro	Analisar a atividade antiviral da ivermectina no tratamento de células infectadas pelo SARS-CoV-2.	Tratou-se células vero após serem infectadas pelo SARS-CoV-2 por 2 horas com uma adição de 5 micrômetros de ivermectina.	Após 24 horas, houve redução de 93% do RNA viral. Às 48 horas, o efeito aumentou para uma redução de ~ 5.000 vezes o RNA viral, indicando que houve perda de praticamente todo o componente viral. Às 72 horas, nenhuma perda adicional foi observada.
<u>Yao et al., 2020</u>	Estudo in vitro	Avaliar a atividade da cloroquina e da hidroxicloroquina contra o SARS-CoV-2.	Testou-se a atividade farmacológica da cloroquina e da hidroxicloroquina em células vero infectadas por SARS-CoV-2.	A HCQ demonstrou-se mais eficaz que o CQ contra a infecção por SARS-CoV-2 no tratamento in vitro de células vero, inibindo o vírus através de seus efeitos antivirais e modulando as citocinas.

Fonte: autores, 2020.

4 DISCUSSÃO

O cenário mundial encontra-se preocupante, tendo em vista que a população está se contaminando em enormes proporções. Os estudos mostram que o patógeno causador dessa pandemia viral, trata-se de um novo tipo de coronavírus, classificado atualmente como SARS-CoV-2, 201-n-CoV ou COVID-19, que apresenta um potencial de replicação muito forte³. Eles se apresentam de várias formas, como a manifestação em estágios mais leves, onde o paciente pode sentir febre, fadiga, tosse seca, mialgia e insuficiência respiratória ou

de modo mais grave, apresentado quadros de cefaleia, tontura, dor abdominal, diarreia, náusea, vômito e até mesmo a morte⁵.

Lu e colaboradores, em estudo de caso controle, realizaram análise genômica de amostras fornecidas por nove pacientes que apresentavam pneumonia viral e identificaram um novo coronavírus (2019-nCoV). Por ser um vírus de RNA típico, acreditava-se que sua taxa evolutiva fosse ser extremamente elevada, no entanto, as sequências de 2019-nCoV dos diferentes pacientes avaliados no estudo eram praticamente idênticas, com mais de 99,9% de identidade por sequência, indicando que o novo vírus foi logo identificado após seu surgimento³.

A moldagem molecular realizada por Lu e colaboradores sugerem que o 2019-nCoV possa usar o ECA2 como receptor, apesar da presença de mutações de aminoácidos no domínio de ligação ao receptor 2019-nCoV. A recombinação tem sido observada frequentemente nos coronavírus, os estudos feitos pelos autores mostram que esses eventos de recombinação são complexos e ocorrem mais em outras espécies coronavírus de morcego do que em 2019-nCoV propriamente dito³.

Xu e colaboradores em 2020 realizaram análise RNA-seq em diferentes tecidos e células na cavidade bucal e observaram que a ECA2 foi expressa em tecidos gengivais, células epiteliais, células T, células B e fibroblastos. No entanto, a expressão desses receptores foi mais significativa em células epiteliais da língua do que em outros tecidos da boca, indicando uma importante rota de transmissão do 2019-nCoV².

Além disso, foi observada a expressão de ECA2 em linfócitos na mucosa oral. Embora a proporção de linfócitos ECA2-positivos seja bastante pequena, é possível concluir que o 2019-nCoV pode atacar linfócitos e levar a doença graves, principalmente em pacientes já imunologicamente debilitados².

Desse modo, faz-se imprescindível um tratamento adequado para tratar pacientes sintomáticos, assim como, para diminuir o tempo de transporte do vírus e para amenizar a transmissão na população^{1, 5, 8}. Nessa perspectiva, a reutilização de medicamentos antigos como tratamento antiviral apresenta-se como uma estratégia apropriada, pois seu perfil de segurança, efeitos colaterais, posologia e interações medicamentosas são melhor elucidados^{5, 8}.

Gautret e colaboradores, em 2020, por meio de um ensaio clínico não randomizado de rótulo aberto administraram diariamente 600mg de HCQ em pacientes franceses com COVID-19 confirmados, e, sua carga viral em zaragatoas nasofaríngeas foi testada

diariamente em ambiente hospitalar. Dependendo do quadro clínico do paciente, foi adicionada azitromicina ao tratamento. Dentre os vinte casos tratados neste estudo, foi observado uma redução significativa do transporte viral após 6 dias, em comparação com o grupo controle, e uma duração média de transporte do vírus muito menor do que a relatada na literatura por pacientes não tratados. Além disso, a azitromicina associada à HCQ foi significativamente mais eficiente na eliminação do vírus, possivelmente devido ao seu potencial de prevenção de infecções graves do trato respiratório, quando administrado a pacientes que sofrem de infecção viral⁸.

Liu e colaboradores realizaram testes de citotoxicidade da HCQ e do CQ em células de rim de macaco verde africano e de atividade antiviral de ambos medicamentos⁸. Apesar de apresentar uma menor citotoxicidade, dados sugerem que a atividade anti-SARS-CoV-2 do HCQ apresenta-se menos potente em comparação com o CQ, pelo menos em certas multiplicidades de infecção⁸. Apesar disso, o uso prolongado ou a overdose de HCQ pode causar intoxicação no organismo⁸. Liu e colaboradores salientaram o mecanismo antiviral tanto da HCQ quanto da CQ, onde, ambas são bases fracas capazes de elevar o pH de organelas intracelulares ácidas, como endossomos/lisossomos, essenciais para o processo de fusão de membrana⁸.

Além de seu mecanismo antiviral direto, o HCQ é um agente anti-inflamatório amplamente utilizado em doenças autoimunes e tem o potencial de diminuir significativamente a produção de citocinas e, em particular, fatores pró-inflamatórios⁸. Dessa maneira, o HCQ também pode contribuir para amenizar a resposta inflamatória em pacientes com COVID-19⁸.

Ademais, devido a reduzida quantidade de estudos bem como suas respectivas limitações, trabalhos adicionais são imprescindíveis para determinar se esses compostos podem ser úteis como quimioprofilaxia para amenizar ou limitar a transmissão do vírus na comunidade.

Já Chate e colaboradores realizaram estudo de série de casos incluído 12 pacientes com diagnóstico de COVID-19 que foram submetidos a tomografia (TC) do tórax com o objetivo de descrever os principais achados em TC nesses pacientes. As características mais relevantes achadas foram opacidades em vidro fosco em 100% dos casos; pavimentação em mosaico em 58%; consolidação alveolar em 33%; sinal do halo invertido em 8% e derrame pleural também em 8%. É importante ressaltar, no entanto, que a TC do tórax auxilia no

diagnóstico da COVID-19 mas não poder ser usada isoladamente para confirmar a existência da doença, visto que é um exame de baixa especificidade⁹.

Já Moraes e colabores em estudo *in situ* utilizando células pulmonares observaram que a expressão da TRIB3, que é responsável por diminuir processos infecciosos e a replicação viral, diminui com o passar dos anos em homens. Nessa perspectiva, é possível compreender porque esse grupo está mais susceptível a desenvolver a COVID-19, como também revela que medicamentos que aumentem a expressão dessa proteína possam ser utilizados no tratamento da doença¹⁰.

Nesse mesmo contexto, Caly e colabores realizaram estudo *in situ* a fim de analisar a atividade antiviral da ivermectina, um antiparasitário de amplo espectro, no tratamento de células infectadas pelo SARS-CoV-2. Foi demonstrado que a ivermectina possui ação antiviral contra o isolado clínico SARS-CoV-2 *in vitro*, com uma dose única capaz de controlar a replicação viral dentro de 24 a 48 horas em nosso sistema. Após esse período, não é mais observado redução no RNA viral¹³.

Quanto a contaminação e replicação ativa em vias aéreas superiores, Wolfel e colaboradores realizaram uma coleção de casos para avaliação virológica de pacientes hospitalizados com COVID-2019. O SARS-CoV-2 usando células que expressam a proteína spike, a soroconversão foi detectada por imunofluorescência de IgG e IgM. A soroconversão em 50% dos pacientes ocorreu no dia 7 e no dia 14¹². Entretanto, não foi possível observar vírus isolados após o dia 7¹².

Leung e colaboradores, em 2020, avaliaram a eficácia das máscaras faciais cirúrgicas na disseminação de vírus respiratórios na respiração exalada, tanto em aerossóis quanto em gotículas respiratórias. Apesar de que as máscaras puderem reduzir eficazmente a emissão de partículas do vírus no ambiente em gotículas respiratórias, não é possível observar a mesma proteção na transmissão de gotículas respiratórias¹¹. Um contato próximo e prolongado demonstrou-se necessário para que a transmissão ocorra efetivamente via aerossóis, possivelmente devido ao comportamento heterogêneo da contagiosidade de infecções virais como coronavírus e influenza¹¹.

Yao e colaboradores realizaram um estudo *in vitro* para avaliar a atividade farmacológica da cloroquina e hidroxicloroquina em células Vero infectadas com SARS-CoV-2. Observou-se por parte da hidroxicloroquina uma atividade antiviral e profilática superior, além de possuir perfil de segurança mais tolerável em comparação à cloroquina¹⁴. Também foi obtido que, possivelmente, um período de incubação mais prolongado forneça

mais tempo para que o medicamento possa se acumular em concentrações intracelulares mais elevadas e, por fim, exiba um efeito antiviral mais efetivo.

Gautret e colaboradores, em 2020, por meio de um ensaio clínico não randomizado de rótulo aberto administraram diariamente 600mg de HCQ em pacientes franceses com COVID-19 confirmados, e sua carga viral em zaragatoas nasofaríngeas foi testada diariamente em ambiente hospitalar. Dependendo do quadro clínico do paciente, foi adicionada azitromicina ao tratamento. Dentre os vinte casos tratados neste estudo, foi observado uma redução significativa do transporte viral após 6 dias, em comparação com o grupo controle, e uma duração média de transporte do vírus muito menor do que a relatada na literatura por pacientes não tratados. Além disso, a azitromicina associada à HCQ foi significativamente mais eficiente na eliminação do vírus, possivelmente devido ao seu potencial de prevenção de infecções graves do trato respiratório, quando administrado a pacientes que sofrem de infecção viral⁸.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos demonstram que o SARS-CoV-2 apresenta um grande potencial de replicação, podendo apresentar estágios mais leves a mais graves, podendo levar à morte. Enfim, os ensaios relatam a utilização com sucesso da HCQ no tratamento de pacientes com COVID-19, no entanto, ensaios clínicos adicionais são fundamentais para elucidar a eficácia de tal fármaco contra a infecção pelo 2019-nCoV, além disso, a diminuição da TRIB3 em homens com idade avançada é citada como uma justificativa para a susceptibilidade deste grupo à infecção. Além disso, o uso das máscaras cirúrgicas é relatado como eficaz na redução da emissão de partículas do vírus em gotículas respiratórias no ambiente.

REFERÊNCIAS

1 – Brehmer LCF, Trindade LL, Ramos FRS, Pires DEP, Santos SMA, Meirelles BHS. Revisão integrativa da literatura sobre a Influenza AH1N1. *Texto & Contexto-Enfermagem* 2011, 20(SPE): 272-277.

2 - Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int Oral Sci* 2020, 12(1): 1-5.

3 - Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet* 2020, 395(10224): 565-574.

4 – Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes ED, Garry RF. The Proximal Origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020, 26(4): 450-452.

5 – Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Disco* 2020, 6(16): 1-3.

6 - Organização Mundial da Saúde. Relatórios de situação da doença de coronavírus - COVID-2019. 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>>.

7 – Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama* 2020.

8 - Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M et al. Hydroxychloroquine and Azithromycin as a Treatment of COVID-19: Results of an Open-Label Non-Randomized Clinical Trial. *Int J Antimicrob* 2020; 105949.

9 - Chate RC, Fonseca EKUN, Passo RBD, Teles GBS, Shoji H, Szarf G. Apresentação tomográfica da infecção pulmonar na COVID-19: experiência brasileira inicial. *J Bras Pneumol* 2020;46(2):1-4.

10 –Paiva BVBM, Cury AA, Araújo-Júnior JP, Mori MAS, Carvalho RF. Prediction of SARS-CoV interaction with host proteins during lung aging reveals a potential role for TRIB3 in COVID-19. *bioRxiv*, 2020.

11 - Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC, Chan KH, McDevitt JJ, Hau BJP et al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nat Med*. 2020;26(5):676-680.

12 – Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465-469.

13 – Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020.

14 - Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P 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). *Clin Infect Dis*. 2020.