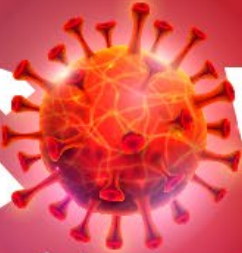


Maio de 2020



COVID-19,

imunidade, endotélio e coagulação:
compreenda a interação

**Simone Cristina Soares Brandão, Emmanuelle Tenório
Albuquerque Godoi Berenguer de Barros e Silva, Júlia de
Oliveira Xavier Ramos, Leila Maria Magalhães Pessoa de Melo,
Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

COVID-19, imunidade, endotélio e coagulação:
compreenda a interação [livro eletrônico] /
Simone Cristina Soares Brandão...[et al.]. --
Recife : Ed. dos Autores, 2020.
1,7 Mb ; PDF

Outros autores: Emmanuelle Tenório Albuquerque
Godoi Berenguer de Barros e Silva, Júlia de Oliveira
Xavier Ramos, Leila Maria Magalhães Pessoa de Melo,
Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho--[if gte mso 9]>
800x600 -->--[if gte mso 9]> Normal 0 21 false false
false PT-BR X-NONE X-NONE -"/> -->--[if gte mso 9]> -
->--[if gte mso 10]> -->

Bibliografia.

ISBN 978-65-00-02690-0

1. Coronavírus (COVID-19) - Aspectos imunológicos
2. Coronavírus (COVID-19) - Epidemiologia 3. Doenças
infecciosas 4. Doenças respiratórias 5. Doenças
transmissíveis 6. Endotélio vascular 7. Sangue -
Coagulação I. Brandão, Simone Cristina Soares.
II. Silva, Emmanuelle Tenório Albuquerque Godoi
Berenguer de Barros e. III. Ramos, Júlia de Oliveira
Xavier. IV. Melo, Leila Maria Magalhães Pessoa de.
V. Sarinho, Emanuel Sávio Cavalcanti.

20-36477

CDD-616.079

Índices para catálogo sistemático:

1. Coronavírus : COVID-19 : Imunidade, endotélio e
coagulação : Medicina 616.079

Cibele Maria Dias - Bibliotecária - CRB-8/9427

AUTORES



SIMONE CRISTINA SOARES BRANDÃO

Especialista em Medicina Nuclear pela SBMN e em Cardiologia pela SBC, Especialista em Patologias Cardiovasculares pela Université Paul Sabatier, Toulouse, França, Doutora em Cardiologia pela USP, Professora do Departamento de Medicina Clínica e da Pós-Graduação em Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).



EMMANUELLE TENÓRIO ALBUQUERQUE GODOI BERENGUER DE BARROS E SILVA

Membro titular da SBACV, Especialista em Angiologia e Ecografia Vascular pela SBACV, CBR e pela Université Paul Sabatier, Toulouse, França, pós-doutorado pela UFPE, Professora Associado I e Vice Chefe do Departamento de Medicina Clínica da UFPE.



JÚLIA DE OLIVEIRA XAVIER RAMOS

Discente de Medicina da UFPE.



LEILA MARIA MAGALHÃES PESSOA DE MELO

Especialista em Hematologia e Hemoterapia pela ABHH. Certificado na Área de Transplante de Medula Óssea pela SBTMO. Doutorado em Ciências pela USP-SP. Atualmente Diretora Técnica do Serviço de Hematologia de São José dos Campos.



EMANUEL SÁVIO CAVALCANTI SARINHO

Supervisor da Residência Médica em Alergia e Imunologia Clínica do Hospital das Clínicas da UFPE, Professor Associado IV da UFPE.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTO E DEDICATÓRIA	2
APRESENTAÇÃO	3
1. RESPOSTA IMUNOLÓGICA NAS DOENÇAS VIRAIS	4
2. ESTÁGIOS CLÍNICOS DA COVID-19	10
3. IMUNOPATOLOGIA DA COVID-19	16
4. COVID-19 E FATORES QUE INFLUENCIAM SUA EVOLUÇÃO	21
5. COVID-19 E ENDOTÉLIO	28
6. COVID-19 E COAGULAÇÃO	31
7. TRATAMENTO	40
8. CONCLUSÕES	56
REFERÊNCIAS	57

AGRADECIMENTOS E DEDICATÓRIA

Este e-book surge do amor à ciência, ao próximo, ao estudo, à universidade; surge da vontade de ensinar, de aprender, de ajudar, de desbravar, de fazer o que mais gostamos de fazer e do que mais sabemos fazer.

Agradecemos aos nossos amigos e familiares pelo estímulo e pela paciência, por suportar a nossa ausência, mesmo quando estamos ali próximos, mas não queremos ser interrompidos e por isso não somos atenciosos e presentes.

Dedicamos este e-book a todos os profissionais de saúde e a todos os brasileiros, que assim como nós estão apreensivos, inquietos, ansiosos, por presenciar o inimaginável.

Mas estamos certos que tudo isso vai passar, pois cada vez mais a ciência avança e desvenda mais um processo desta nova doença. Continuemos a nossa caminhada em defesa da vida!

Simone, Manu, Júlia, Leila e Emanuel

APRESENTAÇÃO

A infecção por SARS-CoV-2 tem uma evolução leve na maioria das pessoas, mas, em uma parcela significativa da população, o agravo progride para doença respiratória grave, caracterizada por uma síndrome hiperinflamatória, disfunção de múltiplos órgãos e até morte.

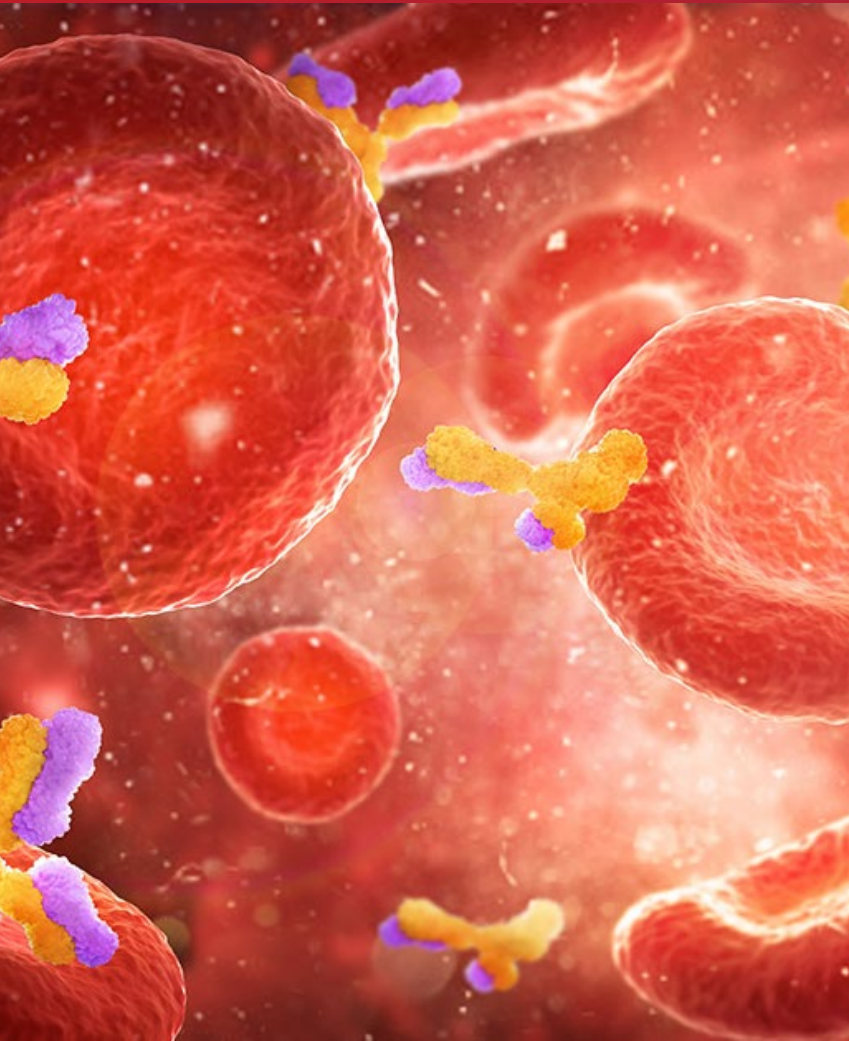
A imunidade é um fator determinante no combate eficiente às infecções virais. Ela varia desde uma resposta regulada e adequada até uma anormal e exacerbada, que pode culminar com a morte do indivíduo infectado.

Ainda não sabemos ao certo qual é o fator responsável por essa resposta imunológica desregulada e intensa da COVID-19 que alguns pacientes apresentam, mas algumas pistas de estudos experimentais e observacionais nos abriram janelas.

Neste e-book "COVID-19, imunidade, endotélio e coagulação: compreenda a interação" discutiremos sobre aspectos básicos da imunologia e endotélio para adentrarmos na fisiopatologia da COVID-19, grupos de maior risco e propostas de tratamento no combate a hipercoagulabilidade e hiperinflamação.

O nosso intuito é compreender porque alguns pacientes são mais susceptíveis à forma grave da doença, para traçarmos uma abordagem individualizada para cada tipo de doente e assim obtermos mais êxito no seu tratamento.





Em plena pandemia de COVID-19¹, doença causada pelo segundo coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), vários desafios se impõem à medicina. Para vencê-los, necessitamos aprender rapidamente sobre esta doença.

O sistema Imunológico é o responsável por reconhecer o que é próprio do que não é próprio ao organismo, e por conta disso, o defende contra agentes infecciosos. Essa defesa é mediada pelas reações iniciais da **imunidade inata** e pelas respostas tardias da **imunidade adaptativa**. Neste tópico, iremos focar na infecção

viral como desencadeador da resposta imune, frente à necessidade de entendimento dos mecanismos que o corpo lança mão na defesa contra o SARS-CoV-2, um vírus encapsulado com fita única de RNA.

A **imunidade Inata** é formada pelos seguintes agentes: barreira física (pele, mucosa e pelos), química (pH, secreções e enzimas) e biológica. A biológica é composta pela microbiota, aumento da temperatura (febre), fagócitos (neutrófilos, macrófagos, células dendríticas e células *natural killer* – NK), mastócitos e proteínas sanguíneas (sistema complemento e **citocinas**), Figura 1.

.....
1 COVID-19 do inglês *CoronaVirusDisease*, ou seja, Doença do Coronavírus, enquanto "19" se refere a 2019, quando os primeiros casos em Wuhan, na China, foram divulgados publicamente pelo governo chinês no final de dezembro passado.

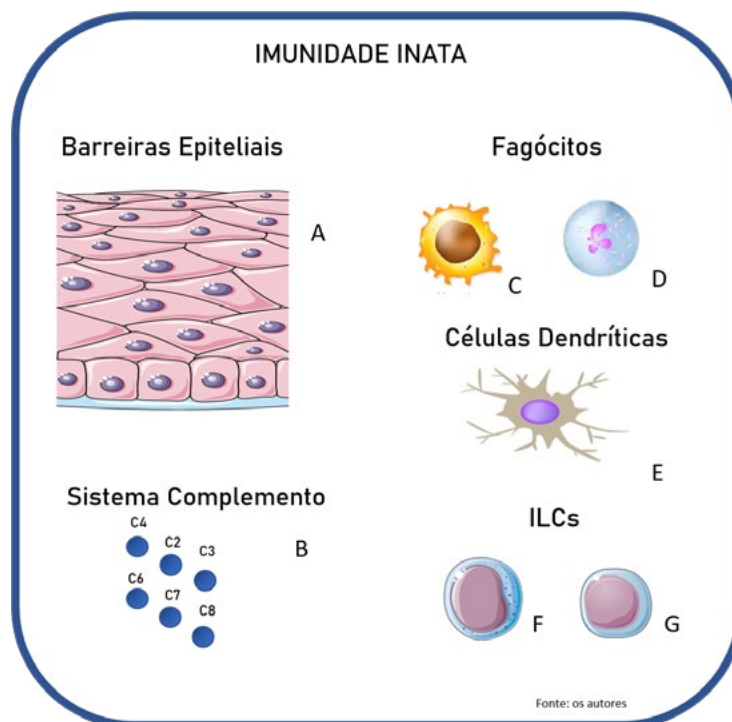


Figura 1: Componentes da imunidade Inata. A: Barreira epitelial. B: Sistema Complemento são proteínas ativadas na presença de patógenos que, a partir de uma reação em cadeia, permitem a opsonização do agente infeccioso e formam o complexo de ataque à membrana, facilitando sua eliminação. C: Macrófago é uma célula fagocítica proveniente dos monócitos responsáveis por destruição do patógeno, liberação de citocinas (pró-angiogênicas, pró-fibróticas, pró-inflamatórias e de autorregulação) e apresentação de antígenos aos linfócitos T. D: Neutrófilos são fagócitos responsáveis pela resposta inicial. E: Células Dendríticas são especializadas na captura e apresentação dos antígenos para os linfócitos T. F: *Natural Killer*: um tipo de Célula Linfóide Inata (do inglês, *Innate lymphoid cells*, ILCs) que provoca destruição de células infectadas por vírus e bactérias. G: ILC produtora de citocina. A ILC1 produz interferon- γ , sendo a mais importante na defesa antiviral.

As NK são um tipo de Célula Linfóide Inata (do inglês, *Innate lymphoid cells* - ILCs). As ILCs são as contrapartes inatas das células T. Elas respondem rapidamente a danos patogênicos nos tecidos através do reconhecimento das mudanças no microambiente. Essas células estão majoritariamente presentes na mucosa intestinal e pulmonar. As ILCs são divididas em três grupos, além das NK: ILCs1, ILCs2 e ILCs3. As ILCs1 produzem IFN- γ e são capazes de induzir a eliminação de células infectadas, sendo a mais importante na defesa antiviral. As ILCs2 possuem papel fundamental no combate à helmintos, através da secreção da interleucina (IL) 13. Por fim, as ILCs3 secretam IL-22 que aumentam a integridade da barreira mucosa e a IL-17, a qual estimula a granulopoese e a secreção de moléculas executoras de quimiotaxia sobre os neutrófilos.

A **imunidade adaptativa** é composta por dois tipos de células linfocitárias: os linfócitos B (responsáveis pela produção de anticorpos) e os linfócitos T (responsáveis por mediar a imunidade celular). Quando ativados por antígenos específicos, os linfócitos proliferam e se diferenciam em células efetoras e de memória imunológica, Figura 2.

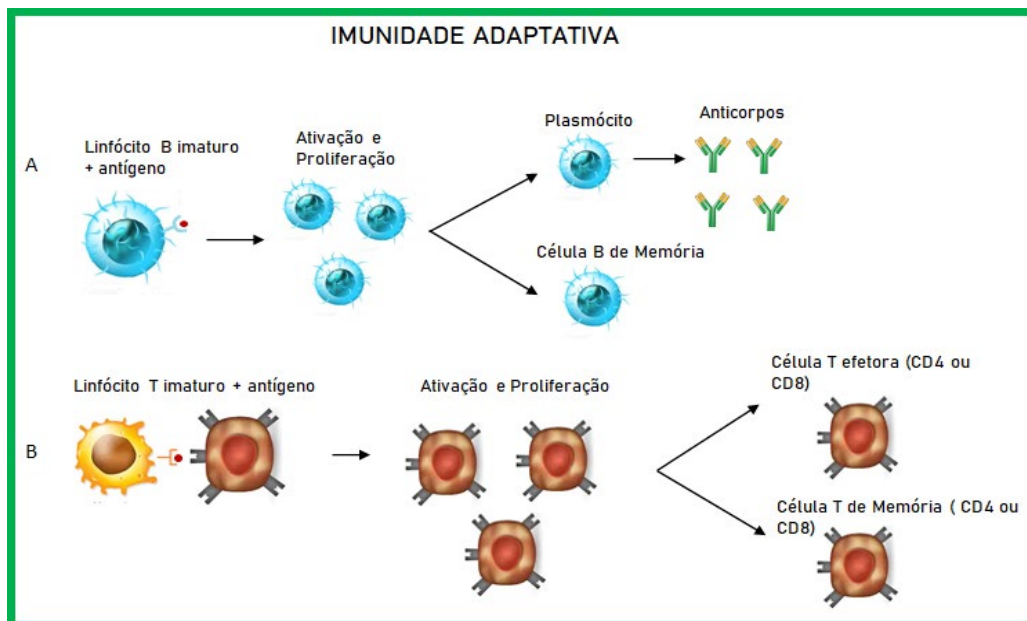


Figura 2: Imunidade adaptativa. **A:** A ativação de um **linfócito B** imaturo se dá a partir do reconhecimento do antígeno. A ligação antígeno-receptor induz a produção de fatores de proliferação e de receptores de **citocinas**, levando a uma maior responsividade às células T auxiliares. A resposta linfocitária a um antígeno proteico depende da interação com o linfócito T. Depois de ativado, o linfócito B se prolifera e se diferencia em uma população de memória e em uma população produtora de anticorpos. Tais anticorpos sofrerão, ao longo do tempo, o processo de troca de isótipo, diminuindo a produção de imunoglobulinas (Ig) M e D, aumentando a produção de IgG, e de maturação de afinidade, tornando a resposta mais eficaz. **B:** Ativação de **linfócito T** imaturo. Linfócitos T imaturos circulam pelos órgãos linfoides, interagindo com células dendríticas e macrófagos e parando ao encontrar o antígeno pelo qual expressam receptores específicos. O reconhecimento de antígeno, juntamente com outros estímulos de ativação, induz várias respostas nas células T: secreção de citocinas; proliferação e aumento no número de células nos clones antígeno-específicos (chamado de expansão clonal); e diferenciação das células imaturas em células efetoras e linfócitos de memória.

Quando há a invasão do corpo pelo vírus, as células dendríticas são as principais responsáveis pela captura e apresentação dos antígenos para os linfócitos T nos órgãos linfoides, promovendo a ativação de Linfócitos T CD8+ (citotóxicos) e dos Linfócitos T CD4+ (auxiliares) do tipo 1, cuja função é a **produção de citocinas**, para ativação de macrófagos e células B. Portanto, as células dendríticas são consideradas uma ponte importante entre o sistema imune **inato** e o **adaptativo**.

É importante saber que o vírus é um parasita intracelular obrigatório e, ao entrar no organismo, invade as células a fim de sobreviver e se replicar. No ambiente intracelular, o reconhecimento do sistema imune torna-se limitado. Para vencer esse obstáculo, as células utilizam um sistema molecular capaz de sinalizar ao meio externo a presença de infecção, através do Complexo Maior de Histocompatibilidade classe 1 (MHC classe 1). O MHC exterioriza fragmentos proteicos virais.

Os linfócitos T, como já citado, são divididos em dois grupos, os linfócitos T CD8+ e os linfócitos T CD4+. Os linfócitos T CD8+ são chamados de citotóxicos por sua habilidade de destruir células infectadas. Cada clone de linfócito T citotóxico possui um complexo de proteínas, os Receptores de Células T (RCTs), que reconhecem um tipo de antígeno específico. Se o antígeno viral for demonstrado pela célula humana infectada através do MHC e for reconhecido pelos RCTs, os linfócitos T CD8+ liberam fatores citotóxicos que eliminam a célula infectada.

Alguns vírus possuem a capacidade de bloquear a expressão celular de MHC. Nesse sentido, as células NK, do sistema imune inato, são as responsáveis por identificar as células com expressão reduzida de MHC. Em sequência, as NK exocitam seus grânulos repletos de proteínas citolíticas, as perforinas e as granzinas, e promovem a destruição da célula infectada, eliminando o reservatório da infecção.

As células do sistema imune, tanto inato como adaptativo, ao reconhecerem determinada célula infectada, iniciam a produção de **citocinas**. Muitas vezes ocorre uma produção exacerbada destas moléculas, uma “tempestade” de citocinas, entre as quais destacam-se o Fator de Necrose Tumoral (TNF), responsável pela ativação neutrofílica, promoção da coagulação e atuação a nível central para produção de febre; e o IFN- γ , que induz atividade macrófagica de destruição do patógeno e ampliação de liberação de citocinas (pró-inflamatórias, pró-fibróticas e de regulação da resposta imune).

O principal componente da resposta antiviral é a produção pelas células infectadas do interferon tipo I (IFN1), o qual possui importante função de

inibição da replicação viral. Para essa produção, o principal estímulo são os ácidos nucleicos virais. Uma célula infectada irá produzir IFN1 para atuar de forma parácrina (nas células vizinhas) e autócrina (na própria célula). Os IFNs1 mais relevantes são o IFN- γ e o IFN- β . Eles induzem um “estado antiviral” celular, através do estímulo à ativação de genes que conferem à célula resistência à infecção, impedindo a replicação viral.

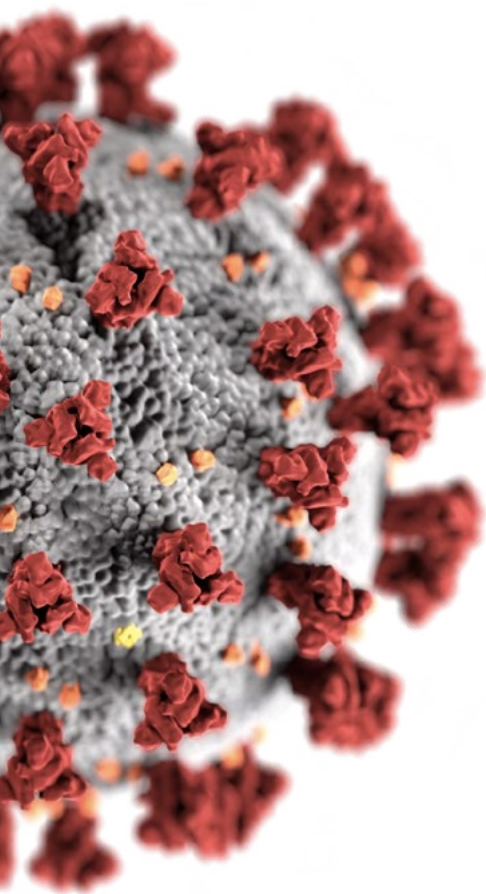
Além desses mecanismos, o corpo possui outra ferramenta na defesa antiviral, os anticorpos neutralizantes resultantes da ativação da resposta imune do tipo 1. Estes são produzidos pelas células B ativadas e são capazes de eliminar o patógeno mesmo antes de infectar a célula. Eles possuem a capacidade de se ligar a antígenos específicos nos patógenos, bloqueando a capacidade viral de invadir a célula, fomentando a aglutinação de partículas virais para facilitar o reconhecimento do sistema imune e ativando a fagocitose da partícula viral pelos macrófagos. Além disso, os anticorpos podem ativar o sistema complemento, que é capaz de danificar o envelope viral e opsonizar² o vírus, marcando-os e facilitando a ação dos fagócitos.

Outro importante aspecto do sistema imune é sua capacidade autorregulatória, impedindo reações excessivas. A célula T regulatória (LTr) e os macrófagos quando ativados são responsáveis pela produção de Interleucina 10 (IL-10), a qual diminui a atividade linfocitária e macrófágica e estimula outras LTr. Assim, este é um dos mecanismos pelos quais o corpo é capaz de prevenir eventos de autoimunidade e reações danosas ao corpo.

.....
² Opsonização, em imunologia, é o processo que consiste em fixar opsoninas, e.g. imunoglobulinas, em epítomos do antígeno, permitindo a fagocitose.

PONTOS-CHAVE:

- Os elementos da imunidade inata (de ação imediata) e adaptativa (de ação tardia) estão envolvidos na resposta antiviral;
- As células citotóxicas T CD8+ e NK possuem a função de eliminar as células infectadas, destruindo o reservatório viral;
- Os anticorpos produzidos pelas células B ativadas facilitam a destruição da partícula viral extracelular;
- A função dos linfócitos T CD4+ é a produção de citocinas para ativação de macrófagos e células B;
- A amplificação da resposta imune se dá pela coordenada produção de citocinas pró-inflamatórias (IFN- γ e TNF) e anti-inflamatórias (IL-10);
- A citocina mais importante na resposta antiviral é o IFN -1;
- A **autorregulação** da resposta imune é crucial para evitar respostas imunes exacerbadas e potenciais danos ao organismo. O seu principal mediador é a IL-10.



Os coronavírus (CoVs) são vírus que afetam principalmente o sistema respiratório humano. Eles são responsáveis por surtos que ameaçam a saúde, incluindo o da síndrome respiratória aguda grave (SRAG) que ocorreu na China em 2002, a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS) em 2012 e a pandemia de COVID-19 que estamos vivenciando.

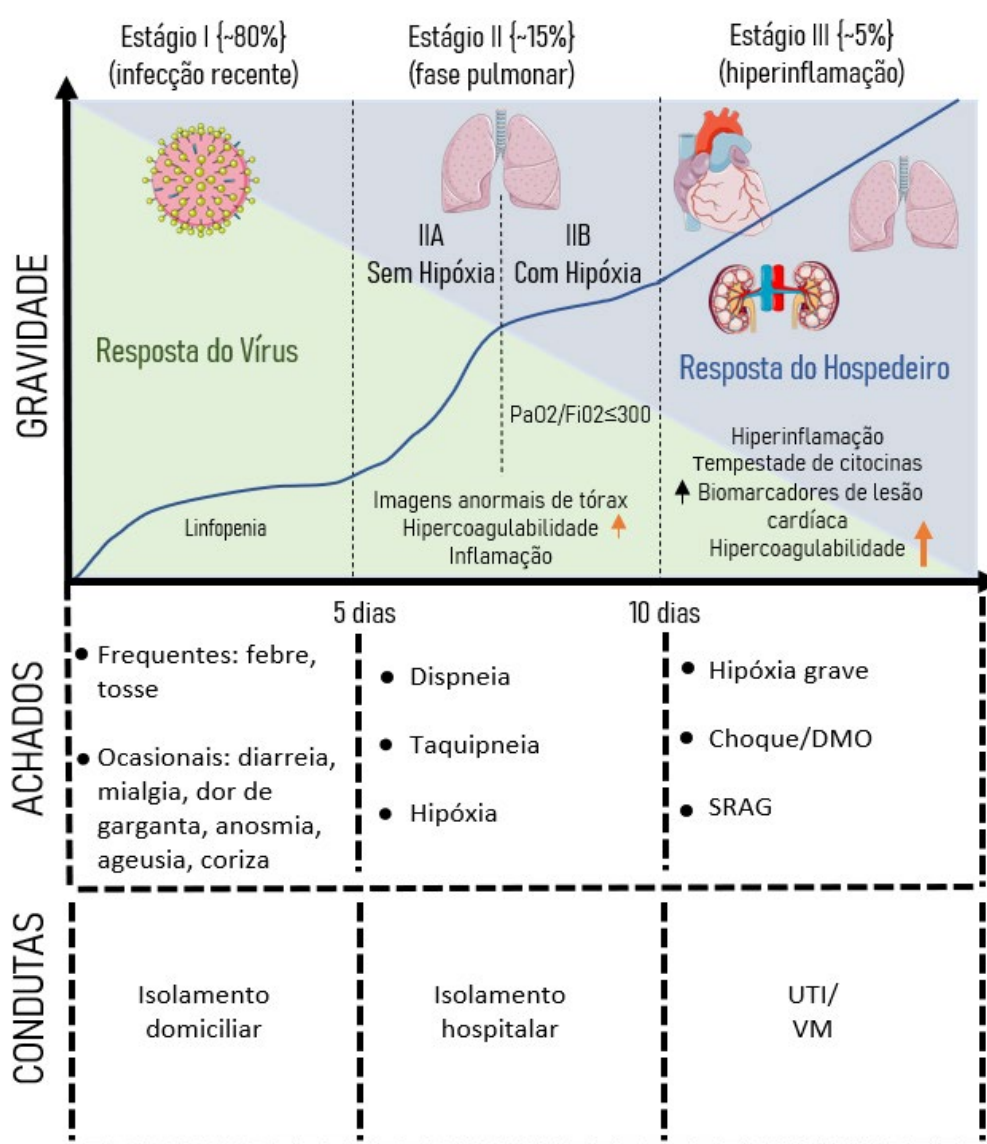
Em dezembro de 2019, na cidade chinesa de Wuhan, o novo coronavírus foi identificado em pacientes com pneumonia atípica caracterizada por febre, tosse seca e dispneia progressiva. Rapidamente, esse vírus, denominado como SARS-CoV-2, se espalhou pelo mundo, levando a quadros clínicos com uma inflamação pulmonar grave, síndrome do desconforto respiratório agudo, lesão cardíaca e renal, especialmente em pacientes com idade avançada e comorbidades (diabetes *mellitus*, hipertensão e insuficiência cardíaca), disfunção de múltiplos órgãos e até morte.

Fases da doença

De acordo com os dados iniciais da China, 81% dos casos de COVID-19 apresentam sintomas leves a moderados, incluindo pacientes sem pneumonia ou pneumonia leve, 14% apresentam a doença grave e 5% evoluem para a doença crítica com falência de múltiplos órgãos, principalmente falência respiratória, exigindo admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) e ventilação mecânica.

Após a infecção pelo SARS-CoV-2, o tempo médio de início dos sintomas foi cerca de 4 a 5 dias, sendo que 97,5% dos contaminados irão desenvolvê-los em até 12 dias da exposição. A forma leve (fase I) geralmente se

caracteriza pela presença de febre (cerca de 90%) e tosse seca (cerca de 70%). Outros sintomas menos frequentes são diarreia, mialgia, cefaleia, anosmia (perda do olfato), ageusia (perda do paladar) e coriza. Já a forma grave (fase II) se caracteriza por dispneia, taquipneia, queda na saturação de oxigênio e infiltrado pulmonar ao raio-x ou tomografia computadorizada de tórax. Os casos críticos (fase III) apresentarão sinais de choque e falência respiratória, Figura 3.



Fonte: Os autores.

DMO: disfunção de múltiplos órgãos; SRAG: síndrome respiratória aguda grave; UTI: unidade de terapia intensiva; VM: ventilação mecânica. Fonte: os autores

Figura 3: Estágios da doença, principais sintomas/achados clínicos e condutas de acordo com a fase clínica da COVID-19.

Os pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos e clinicamente estáveis não necessitam de internação hospitalar, em sua maioria, e a doença tem uma evolução benigna, não deixando sequelas e não oferecendo risco de morte. Já aqueles com sintomas graves e evolução desfavorável deverão requerer internação hospitalar e admissão em UTI.



Na fase I, o vírus infesta os pulmões, epitélio do intestino delgado e endotélio vascular, tecidos ricos nos receptores ACE2 (do inglês, *Angiotensin-Converting Enzyme 2*). É uma fase benigna e autolimitada, mas pode evoluir para as fases seguintes inflamatórias. Nesta primeira fase, a patogenicidade viral é dominante e pode se observar febre, tosse seca e fadiga. Outros sintomas, menos frequentes, também podem estar presentes, inclusive sintomas gastrointestinais, Figura 3. Alguns exames já estão alterados (enzimas hepáticas, neutrofilia, linfopenia) e a IgM já pode positivar. O teste molecular RT-PCR (do inglês, *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) para detecção do material genético viral apresenta boa sensibilidade. Na Figura 4, apresentamos uma sugestão de

quando solicitar e como interpretar os resultados dos testes molecular e sorológico na COVID-19. Ressalta-se que os pacientes que evoluem para os estágios seguintes da doença permanecem eliminando o vírus por muito mais tempo.



Fonte: Os autores.

Figura 4. Nesta linha do tempo podemos observar no geral como se comportam os testes molecular de RT-PCR (*Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*) e sorológicos (IgM e IgG) nos momentos inicial e final da COVID-19 forma leve a moderada. A interpretação conjunta destes resultados possibilita saber em qual momento da doença o paciente se encontra. O material para o teste de RT-PCR é colhido por *swabs* de nasofaringe e orofaringe. A detecção de IgM e IgG se faz pela análise sanguínea.

Na fase II (pulmonar), as características da resposta do hospedeiro são as mais importantes. Em geral se instala um quadro de “pneumonia viral”, com elevação de vários marcadores de inflamação cujos níveis indicam gravidade da doença. Nessa fase pode ou não haver hipóxia classificando a fase em IIA (sem hipóxia) e IIB (com hipóxia). Esses pacientes precisam de internação hospitalar, suporte de oxigênio e tratamentos, mas não precisam de ventilação mecânica.

Fase III (hiperinflamação), a doença se transforma numa síndrome de inflamação pulmonar e extrapulmonar, chamada de LHHs (**L**info**H**istiocitose **H**emofagocítica **s**ecundária). A LHHs se caracteriza por hiperativação imunológica devido a não eliminação adequada de macrófagos ativados pelas células NK e os linfócitos T citotóxicos, resultando em produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias. Em sequência, há uma “tempestade” de citocinas e uma exacerbação dos mecanismos inflamatórios. Esse quadro pode levar o paciente ao óbito. As características principais são febre persistente, citopenias, hiperferritinemia e envolvimento pulmonar (SRAG, síndrome respiratória aguda grave). Nessa fase, os pacientes são encaminhados para UTI e muitos precisam ser intubados e colocados em ventilação mecânica, ocupando os leitos de UTI por 10 a 30 dias.

Pacientes com quadros graves da COVID-19 devem ser rastreados para a hiperinflamação, utilizando marcadores laboratoriais e o HScore³. Pontuações maiores que 169 do HScore são 93% sensível e 86% específico para LHHs. Este sistema de pontuação está disponível gratuitamente online (link: <https://www.mdcalc.com/sequential-organ-failure-assessment-sofa-score#pearls-pitfalls>).

.....

3 O HScore é a primeira pontuação validada para o diagnóstico de síndrome hemofagocítica reativa. A construção da pontuação foi baseada no maior conjunto de dados de pacientes adultos com suspeita de síndrome hemofagocítica reativa relatada até o momento. A pontuação foi composta por nove variáveis clínicas, biológicas e citológicas, adequadamente pesadas.

PONTOS-CHAVE:

- Na avaliação de pacientes com COVID-19 é importante definir a fase da doença, de acordo com sintomas e exame clínico adequado;
- Provavelmente, cerca de 80% estarão na fase I e não evoluirão para as fases inflamatórias seguintes. Nestes casos, o curso da doença será benigno, sem a necessidade de internação hospitalar;
- Sinais de desconforto respiratório como taquipneia e redução da saturação de O_2 indicam necessidade de hospitalização;
- Febre persistente, linfopenia, hiperferritinemia, elevação da proteína C reativa e IL-6, hipercoagulação (D-dímero elevado), troponina elevada e SRAG indicam um estado hiperinflamatório, característicos da fase III da doença;
- Pacientes na fase III da COVID-19 necessitam de internação em UTI e muito provavelmente de assistência ventilatória mecânica.

O SARS-CoV-2, um membro da família de betacoronavírus, possui RNA de fita simples com proteínas estruturais típicas, envolvendo as proteínas do envelope (proteína E), membrana (proteína M), nucleocapsídeo (proteína N) e espícula (do inglês *Spike*, ou proteína S), responsáveis pela infectividade viral e proteínas não estruturais.

As proteínas S na superfície do SARS-CoV-2 se ligam aos seus receptores humanos ACE2 (enzima conversora de angiotensina 2, uma proteína transmembrana), e aí transferem seu material genético para dentro da célula, para em seguida, iniciarem seu processo de replicação.

Uma vez no meio intracelular, a proteína N viral atua como antagonista da via do IFN, impedindo a sinalização e síntese do IFN tipo I, citocina de maior importância na imunidade inata à infecção viral, como explicado na seção 1.

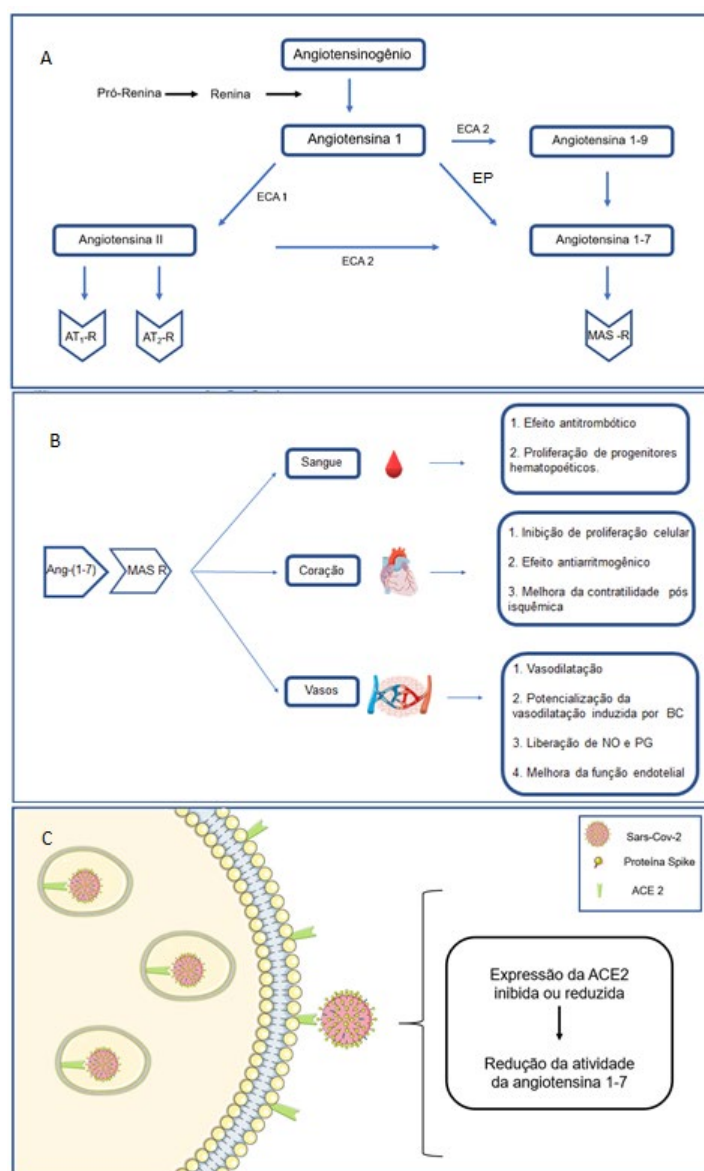
Durante a replicação, as proteínas E e M facilitam a montagem, a brotação e a formação do envelope viral. Outra capacidade da proteína E é atuar como canal iônico, contribuindo com o fator de ativação do inflamassoma, complexo proteico intracelular indutor da produção de citocinas pró-inflamatórias.

Estudo em animais demonstrou que, através de modificações genéticas, o bloqueio do canal iônico da proteína SARS-CoV E culminou em redução de edema e dos níveis de IL 1 β , IL-6 e TNF. É pertinente destacar que esses elementos desempenham importante papel na progressão da SARG.

A ACE2 é uma carboxipeptidase capaz de converter a angiotensina II em angiotensinas 1-7, ou seja, o produto mais ativo da ACE2 é a angiotensina 1-7 a partir da hidrólise de angiotensina II. Essa enzima é homóloga à enzima conversora de angiotensina 1 (ECA1), mas desempenha um papel de contrapeso no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), Figura 5.

Quando o vírus se liga ao receptor ACE2, reduz a produção de angiotensina 1-7, desencadeando uma série de complicações cardiovasculares e pró-inflamatórias pela falta desse neuormônio. Estudos publicados na *Circulation Research* e no *The New England Journal of Medicine* mostraram

que uso de medicações que bloqueiam o SRAA, como inibidores da ECA (IECA) e bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA) proporcionou menor mortalidade pela COVID-19.



Fonte: Os autores.

ECA1: enzima conversora da angiotensina 1; ECA2: enzima conversora da angiotensina 2, ou ACE 2, do inglês *Angiotensin-Converting Enzyme 2*; EP: endopeptidases; Ang-(1-7): angiotensina -(1-7); BC: bradicinina; MAS R: receptor celular da angiotensina (1-7); NO: óxido nítrico; PG: prostaglandina.

Figura 5: Bases moleculares das ações da angiotensina (1-7). **A:** Enzimas ECA1 e ECA2 (ou ACE2) agem na angiotensina. **B:** Mecanismo de ação da angiotensina (1-7) a nível sanguíneo, vascular e cardíaco. **C:** A proteína S (do inglês, S de *Spike*) do SARS-CoV-2 (coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave) se liga ao receptor ACE2 da célula humana que por sua vez reduz atividade da ECA2 e consequentemente produz uma série de efeitos vasoconstrictores, pró-trombóticos, arritmicos, hematopoéticos e inflamatórios no organismo devido à redução da produção de angiotensina (1-7).

Uma resposta imune modulada contra o SARS-CoV-2 pode ser considerada fundamental para a resolução da COVID-19. No entanto, alguns estudos mostraram uma relação significativa entre a gravidade da doença e marcadores imunes (níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e subconjuntos de células da imunidade). Foi sugerido que, durante a resposta à SARS-CoV-2, a desregulação imunológica e o alto nível de citocinas pró-inflamatórias (Tabela 1) poderiam ser a principal causa de lesão tecidual.

Tabela 1: Citocinas provavelmente envolvidas na COVID-19: origem, alvo e efeitos.

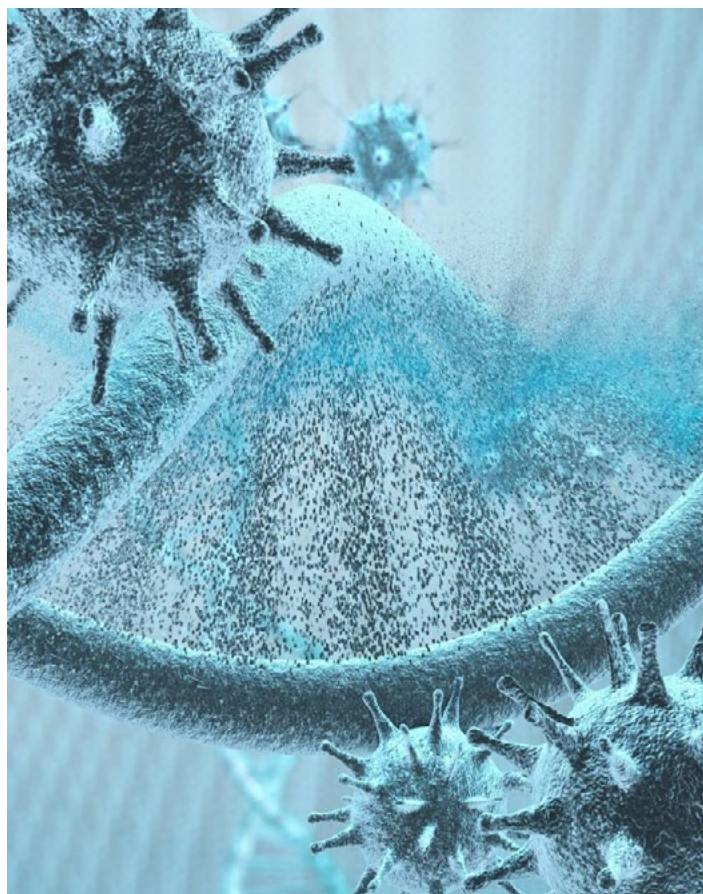
Citocina	Principal Fonte Celular	Alvos Celulares /Efeitos Biológicos
Fator de Necrose Tumoral (TNF)	Macrófagos, Células T	Céls. endoteliais: ativação (inflamação, coagulação). Neutrófilos: ativação. Hipotálamo: febre. Músculo, gordura: catabolismo (caquexia). Apoptose de muitos tipos celulares.
Interleucina 1	Macrófagos, células endoteliais.	Céls. endoteliais: ativação (inflamação, coagulação). Hipotálamo: febre. Fígado: síntese de proteínas de fase aguda. Células T: diferenciação em T _h 17, produtoras de IL-17.
Interleucina 2	Linfócitos T CD4 ⁺	Linfócitos T: estimula sobrevivência, proliferação e diferenciação. Mantém a funcionalidade de células T reguladoras, controlando a resposta imune.
Interleucina 6	Macrófagos, células endoteliais, células T.	Fígado: síntese de proteínas de fase aguda. Células B: proliferação de células produtoras de anticorpos. Células T: diferenciação em T _h 17, produtoras de IL-17.
Interleucina 17 (IL-17)	Células T _h 17	Induz inflamação rica em neutrófilos através do estímulo à produção de TNF. Estimula produção de substâncias microbidas (ex: defensinas).
Interleucina 8	Macrófagos teciduais	Principal interleucina na migração dos neutrófilos para os tecidos.
Interleucina 10	Macrófagos e Células T reguladoras	Macrófagos e células Dendríticas: inibição da ativação das NK, das células dendríticas e macrófagos.
CCL2	Monócitos, macrófagos, células musculares lisas, células endoteliais.	Citocina mais importante no recrutamento tecidual dos monócitos. Está envolvida em doenças como aterosclerose.
Interleucina 12	Macrófagos e Células dendríticas	Células T: diferenciação em T _H 1. Células NK e Células T: síntese de IFN-γ e atividade citotóxica aumentada.

Fontes: Abbas, A. K et al. Imunologia Celular e Molecular. Elsevier, 8ª ed. 2015. Wan W, Murphy P. Regulation of Atherogenesis by Chemokines and Chemokine Receptors [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4011111/>

[nlm.nih.gov/pubmed/23224338](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23224338)

A patogênese da COVID-19 ainda está sob investigação, mas algumas hipóteses já foram feitas, de acordo com os resultados dos estudos de apresentação da doença e perfil do grupo de pacientes mais afetados. Em uma metanálise de seis estudos com 1527 pacientes com COVID-19, de uma forma geral, as proporções de hipertensão, doença cardio/cerebrovascular e diabetes foram de 17,1%, 16,4% e 9,7%, respectivamente. Entretanto, nos casos graves da COVID-19, internados em UTI, as incidências destas doenças foram de duas a três vezes mais frequentes do que naqueles com a doença mais leve.

Richardson et al. avaliaram os resultados de prontuários eletrônicos de 5700 pacientes hospitalizados com COVID-19 em seis hospitais de Nova York e observaram que 57% eram hipertensos, 41% obesos e 34% diabéticos. Os dados mais recentes da literatura mundial relatam a maior mortalidade pela COVID-19 em pacientes com estas comorbidades. Ademais, destaca-se que neste estudo novaiorquino não foram relatadas mortes de indivíduos com idade inferior a 18 anos. Em face dessa informação, é importante lembrar a possibilidade de um início precoce da doença aterosclerótica, contudo é na fase adulta e senil que ela é expressivamente mais prevalente.



Em relação ao Brasil, dados iniciais da COVID-19 mostram a ocorrência de 90% dos desfechos fatais em pessoas com idade maior de 60 anos. Dos

que vieram a óbito, 84% apresentavam pelo menos uma comorbidade, sendo 51% portadores de doença cardiovascular e 37,7% diabéticos.

Assim, levantamos quatro considerações importantes:

- I. A entrada do SARS-CoV-2 nas células humanas se faz via receptor ACE2 e assim, interfere negativamente no equilíbrio do SRAA;
- II. O grupo de maior mortalidade pela COVID-19 é composto por pacientes com doenças cardiovasculares e metabólicas;
- III. A aterosclerose possui, em sua fisiopatologia, componentes inflamatórios e autoimunes. Esses elementos também estão presentes nas formas graves da COVID-19;
- IV. A possibilidade de alterações na expressão genética do receptor da ACE-2 deve ser considerada.

A partir dessas observações, alavancamos a hipótese da existência de um elo entre a fisiopatologia da aterosclerose, sendo aqui representada pelas doenças cardiovasculares e metabólicas (hipertensão, obesidade, diabetes e síndrome metabólica), e a COVID-19.

Em condições homeostáticas, os órgãos e sistemas estão irrevogavelmente interligados e conectados no corpo humano. A natureza dessas conexões e como elas podem ser alteradas, reduzidas, exploradas ou contornadas merecem atenção.

A aterosclerose é uma doença inflamatória crônica de artérias de grande e médio calibre, que causa doença isquêmica cardíaca, acidente vascular cerebral (AVC) e doença vascular periférica, as chamadas doenças cardiovasculares (DCV). Idade avançada, hipertensão, diabetes, sexo masculino, dislipidemia, sedentarismo, obesidade e síndrome metabólica são fatores de risco bem estabelecidos.

Pacientes com DCV, diabetes, hipertensão, obesidade e idade avançada têm apresentado maior chance de evolução desfavorável da COVID-19. “Tempestade” de citocinas, proteínas de fase aguda elevadas e biomarcadores de lesão cardíaca são características da forma grave da doença e fatores preditivos de morte.

O colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade) elevado favorece a aterosclerose e pode ser controlado por estatinas e inibidores da pró-proteína convertase subtilisina/cexina tipo 9 (PCSK9). Ambos reduzem efetivamente o colesterol LDL e os principais eventos cardiovasculares adversos (MACE) em cerca de 50%.

Entretanto, quando os níveis de colesterol LDL estão sob controle na aterosclerose, acredita-se que o risco restante para MACE seja de natureza inflamatória. O estudo CANTOS mostrou que o canakinumabe, um anticorpo que bloqueia a IL-1 β , reduz MACE. No entanto, o tratamento com este anticorpo monoclonal afetou a homeostase do sistema imune do indivíduo, levando a um aumento significativo de infecções letais.

A ideia de que estados inflamatórios sejam responsáveis pela instalação de doenças ou pelo seu agravamento encontra-se bem estabelecida. Reiteramos a associação de células inflamatórias e seus produtos, não apenas à aterosclerose, mas também às síndromes metabólicas, a exemplo da obesidade, diabetes mellitus e hipertensão.

O entendimento do sistema imunológico mudou drasticamente na última década. Um paradigma homeostático da imunidade já é aceito por uma parte significativa da comunidade científica, e novas ideias, como tolerância a doenças, acrescentam perspectivas interessantes ao campo. Consequentemente, descobertas recentes sugerem que o sistema imunológico também mantém interações vírus-hospedeiro.

O paradigma atual afirma que uma resposta imune é induzida pelo reconhecimento de padrões moleculares que desencadeiam uma resposta rápida da imunidade inata, que por sua vez ativa a imunidade adaptativa. A inflamação tem o objetivo de restaurar a homeostase tecidual, desempenhando um papel importante na contenção e resolução de infecções. Entretanto, uma resposta inflamatória descontrolada pode causar mais danos aos tecidos. A perda de equilíbrio está relacionada a estados patogênicos.

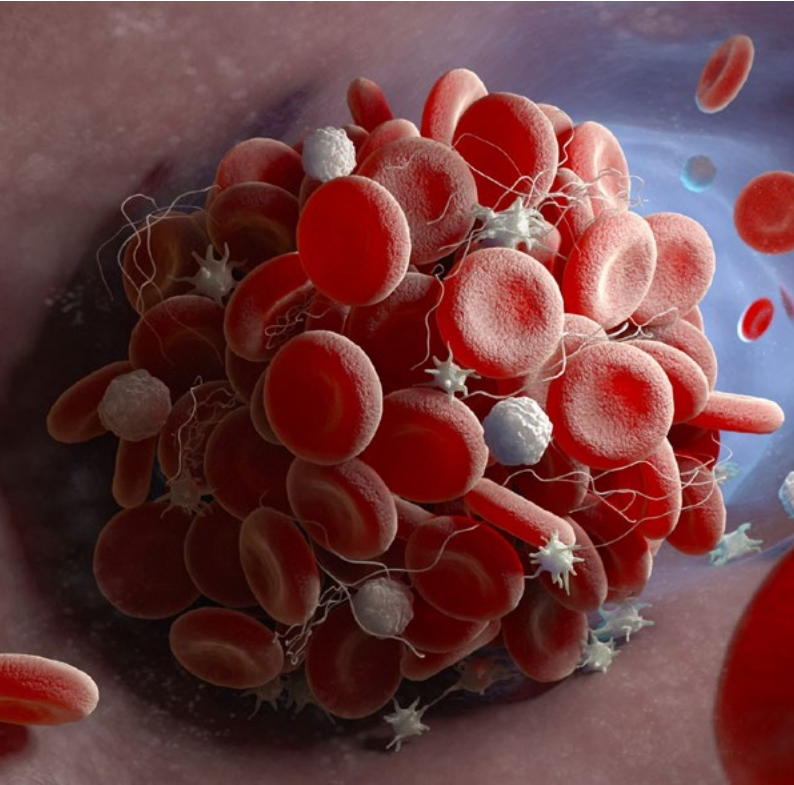
O sistema imunológico faz parte de um organismo vivo, em constante busca de homeostase. Interagir com patógenos é uma das atividades deste sistema. O contato com patógenos pode resultar em infecção e esta pode levar à doença. O maior desafio na reinterpretação do sistema imunológico é definir o que é o sistema e o que ele faz para manter a homeostase. A base para isso pode ser o entendimento da interação entre as respostas inflamatórias e imunes.

Estas descobertas indicam que o sistema imunológico detecta desequilíbrios homeostáticos. Por outro lado, em caso de falha intrínseca do sistema imunológico, um simples estímulo pode levar a consequências desastrosas, a exemplo da COVID-19 grave. Possivelmente algumas pessoas são mais propensas a uma resposta inflamatória desequilibrada. O desafio é entender porque certas pessoas conseguem e outras não restaurar a homeostase imunológica com sucesso após sofrerem um insulto.

A IL-1, IL-6, TNF- α , IL-8 e CCL2/MCP-1⁴ são as principais citocinas e quimiocinas envolvidas na fase inicial da inflamação que precede a doença aterosclerótica. Alguns papéis desempenhados por essas citocinas já

.....
 4 O ligante 2 da quimiocina CC (CCL2) também é chamado de proteína quimioatraente 1 de monócitos (MCP1) e pequena citocina induzível A2. O CCL2 é uma pequena citocina que pertence à família das quimiocinas CC. O CCL2 recruta monócitos, células T de memória e células dendríticas para os locais de inflamação. Ele está implicado na patogenia de várias doenças caracterizadas por infiltrados de monócitos, como psoríase, artrite reumatoide e **aterosclerose**.

estão bem estabelecidos: aumento da expressão celular de moléculas de adesão, a quimiotaxia de células inflamatórias, o estímulo à diferenciação celular, à produção de proteínas de fase aguda e a proliferação de células musculares lisas. Todos esses processos amplificam a resposta inflamatória local e sistêmica, envolvendo as plaquetas e os sistemas de fibrinólise e de coagulação.



Uma resposta imune específica do tipo celular está envolvida na aterogênese, tendo como possível antígeno indutor a LDL oxidada (LDL_{ox}), uma vez que tanto os linfócitos T CD8⁺ como os T CD4⁺ do tipo I estão presentes nas lesões durante todos os estágios do processo. Em relação a essa resposta, os estudos sugerem claramente que ocorra na doença aterosclerótica a participação dos linfócitos CD4⁺ do tipo TH1.

A predominância de um padrão de resposta TH1 envolve a participação de IFN- γ , TNF- α e TNF- β que amplificam a resposta inflamatória. Nesse sentido, o IFN- γ é considerado como uma das principais citocinas pró-aterogênicas, que, por ativarem macrófagos, favorecem a participação dessas células na resposta inflamatória.

Adicionalmente, estudos mostram a produção de IL-12 por monócitos em resposta a LDL_{ox}. Esses resultados provam que a IL-12, por sua expressão nas lesões ateroscleróticas, pode levar à amplificação de respostas de linfócitos T CD4⁺ do tipo TH1, contribuindo consideravelmente para a imunopatologia da aterosclerose. Todavia, esse processo pode apresentar-se altamente regulado pela ação das citocinas anti-inflamatórias como a interleucina-10 (IL-10).

Portanto, fica claro que uma amplificação do processo aterosclerótico ocorre a partir do desencadeamento de uma resposta imune específica que gera citocinas participantes da resposta TH1, como a IL-12 e o IFN- γ .

Além das citocinas, as proteínas positivas de fase aguda, principalmente a proteína C reativa, são alvos de vários estudos na patogênese da aterosclerose. Além de exercer o papel clássico de opsonização de antígenos, outros aspectos interessantes são investigados, como o aumento dessa proteína nas condições de obesidade, inflamação, síndrome metabólica, diabetes e hipertensão arterial, colocando-a como um marcador de risco preditivo para DCV.

Durante a resposta inflamatória da aterosclerose, detectou-se o envolvimento da proteína C reativa no processo de disfunção endotelial, através do estímulo à produção de moléculas de adesão e quimiocinas nas células endoteliais. Desse modo, a proteína C reativa favorece a ligação de monócitos ao endotélio, com consequente aumento da formação de células espumosas (macrófagos preenchidos por LDLox fagocitado). Por conseguinte, a proteína C reativa participa diretamente da amplificação da resposta imune levando ao aumento do dano tecidual.

Na medida em que as DCV e a síndrome metabólica são também consequências de desequilíbrio no sistema imunológico, as pessoas com essas doenças, até mesmo as mais jovens com aterosclerose incipiente, estariam mais susceptíveis à forma grave da COVID-19, uma vez que já possuem um “terreno” imune hiperativo e desregulado.

Postulamos a hipótese de que os pacientes com aterosclerose, por se tratar de uma doença inflamatória crônica do endotélio, com um componente autoimune secundário e com respostas imunes específicas de antígeno próprio, poderiam expressar mais ativamente células do sistema imune inato, já prontas para reconhecer o RNA viral do SARS-CoV-2. Após o reconhecimento, essas células estimulariam a produção de IFN- γ pelas NK que, por sua vez, induzem a apresentação pelos macrófagos de antígenos virais aos linfócitos T e B, de forma exacerbada e descontrolada, quando comparada aos sem doença aterosclerótica.

Outro mecanismo provável responsável pela pior evolução da COVID-19 envolve o receptor ACE2 (vide também seções 3 e 5). A redução da atividade da ACE2 pelo SARS-CoV-2 tem implicações nas DCV por induzirem a estados inflamatórios. O SARS-CoV-2 se liga aos receptores de ACE2, assim, pode-se esperar em pacientes com defeitos no SRAA coloque-os em maior risco, em parte, devido ao aumento do estado inflamatório prévio.

Adicionalmente, os receptores de ACE2 e dipeptidil peptidase são enzimas que decompõem a bradicinina, um peptídeo vasoativo. Após a ligação do SARS-CoV-2 ao ACE2, o complexo viral sofre endocitose e o ACE2 de superfície é inibido, e ocorre redução do potencial de decomposição das bradicininas.

A ECA também degrada a bradicinina e drogas que inibem essa enzima (IECA) levam a um aumento na bradicinina tecidual e podem provocar tosse e angioedema em indivíduos hipersensíveis. Foi especulado se o excesso de bradicinina em pacientes em uso de IECA poderia complicar a infecção pelo SARS-CoV-2, devido aos efeitos da vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e exacerbação do reflexo da tosse. Entretanto, os atuais dados não justificam a descontinuação de IECA em pacientes de risco ou com COVID-19.

Outra observação importante é que os homens constituem mais de dois terços dos casos reportados e são cerca de uma vez e meia mais propensos a morrerem de COVID-19. Diferenças sexuais (genéticas, ambientais e hormonais) refletem em diferenças no sistema imune, levando a respostas variáveis à infecção. Homens produzem menos IFN tipo I e citocinas inflamatórias e possuem um menor número de células T circulantes em relação às mulheres. Todos esses fatores são requeridos na defesa antiviral.

A população idosa está em maior risco de falecer da COVID-19. O envelhecimento é uma condição associada à inflamação, enquanto que o período neonatal é relacionado com uma resposta imune imatura e anti-inflamatória. Considerando a resposta pró-inflamatória como a iniciadora da COVID-19, existe uma possibilidade lógica de uma reação inflamatória esmagadora em pacientes idosos. Em ratos idosos, infecções pelo SARS-

CoV mostram altos níveis de citocinas pro-inflamatórias junto aos sintomas de falência respiratória.

Outra evidência interessante foi demonstrada por uma série de casos com pacientes portadores de imunodeficiências. A COVID-19 apresentou curso clínico leve em pacientes com agamaglobulinemia sem linfócitos B, enquanto se desenvolveu agressivamente na imunodeficiência comum variável. Esses resultados oferecem mecanismos para possíveis alvos terapêuticos.

PONTOS-CHAVE:

- Sexo masculino, idosos, DCV, síndrome metabólica e seus componentes principais (obesidade, diabetes e hipertensão) são fatores que elevam a chance de evolução desfavorável da COVID-19;
- A aterosclerose, desregulação do SRAA e do sistema imune são prováveis causas da resposta imunológica exacerbada ao SARS-CoV-2;
- O controle da aterosclerose e da síndrome metabólica parece ser um passo fundamental para se evitar a forma grave da COVID-19.

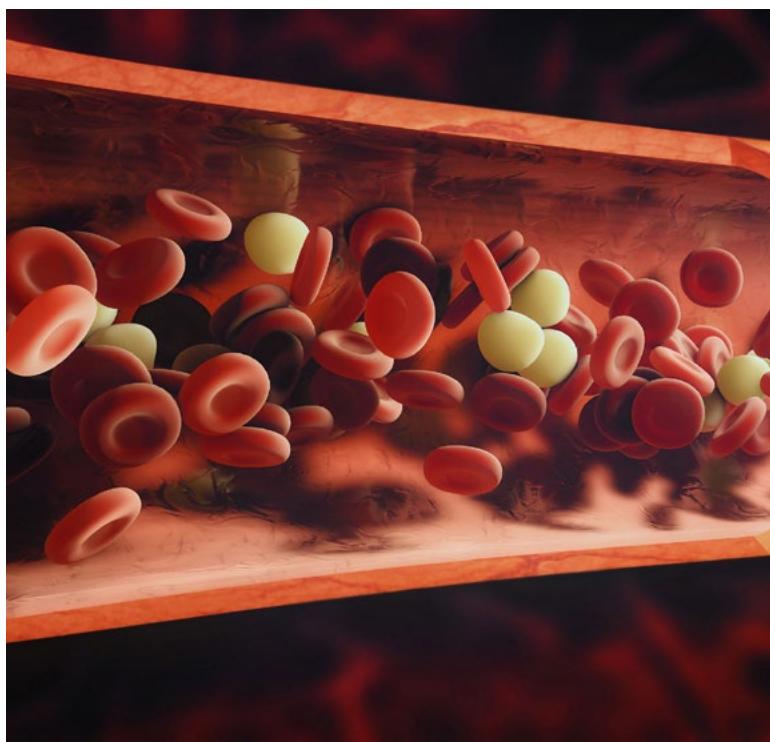
O endotélio vascular é uma camada de células que reveste a superfície luminal dos vasos sanguíneos. Observa-se que sua função não é de simples barreira de difusão passiva entre os elementos do sangue circulante e o tecido intersticial, mas apresenta também funções de síntese e de metabolismo de diversas substâncias.

O endotélio é um órgão ativo, com funções endócrina, parácrina ou autócrina, indispensáveis para a regulação do tônus e manutenção da homeostase vascular.

Em autópsias, reveladas por um grupo de pesquisa em Zurich, foram encontradas evidências de infecção viral direta do SARS-CoV-2 na célula endotelial e inflamação difusa. O vírus usa o receptor ACE2, expresso por pneumócitos no revestimento alveolar epitelial, para infectar o hospedeiro, causando lesão pulmonar. Este receptor ACE2 também é amplamente expresso nas células endoteliais, que atravessam múltiplos órgãos.

Assim, a resposta imune do paciente será decisiva para o fenótipo da doença e parece estar diretamente ligada ao endotélio. Recrutamento de células imunes, seja pela agressão direta da infecção viral ao endotélio, ou imunomediado, pode resultar em disfunção endotelial generalizada, associada à apoptose. Além do mais, como já visto na seção 3, quando o vírus se liga ao receptor ACE2, bloqueia a produção de angiotensina 1-7, desencadeando uma série de complicações cardiovasculares pela falta desse neuromônio.

O endotélio dos vasos sanguíneos é então a linha de defesa que, quando comprometido, causa problemas na microcirculação. Este acometimento reduz o fluxo sanguíneo nos pulmões e em diferentes órgãos, a exemplo do coração, rins, intestino e o fígado, comprovando os efeitos deletérios do vírus por todo o corpo.



Os casos mais graves, onde a resposta ao tratamento não é satisfatória, evoluem para o óbito por falência de múltiplos órgãos. Estudos histológicos *post-mortem* revelaram um quadro de endotelite linfocítica nos pulmões, coração, rins e fígado, bem como necrose celular e presença de microtrombos, que, nos pulmões, piora a insuficiência respiratória.

Adicionalmente ao impacto na imunidade, a disfunção endotelial causada pelo SARS-CoV-2 justificaria porque pacientes com comorbidades relacionadas aos vasos sanguíneos - como DCV, hipertensão, diabetes e obesidade - são mais propensas a desenvolver quadros graves de COVID-19.

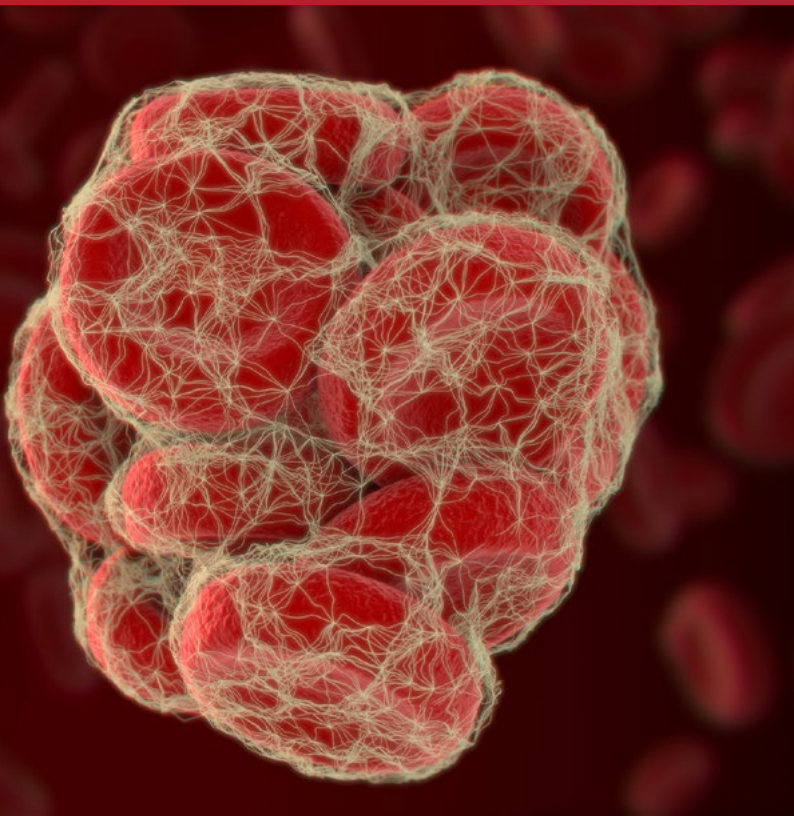
Pacientes com ateromatose podem inclusive ter uma predisposição genética para doença endotelial. A infecção pelo SARS-CoV-2 num paciente com aterosclerose de base, prejudicaria ainda mais a função endotelial, desencadeando resposta imune exacerbada com hipercitocinemia.

O endotélio já foi estudado em outros vírus, como no vírus da imunodeficiência humana (HIV). Então, assim como o HIV, o SARS-CoV-2 parece também ter um efeito direto de agressão endotelial.

Desta forma, enquanto aguardamos a vacina, talvez o melhor tratamento da COVID-19 seja aquele que englobe terapias que melhoram as condições cardiovasculares destes pacientes, com o intuito de reduzir a inflamação endotelial e combater a replicação viral.

PONTOS-CHAVE:

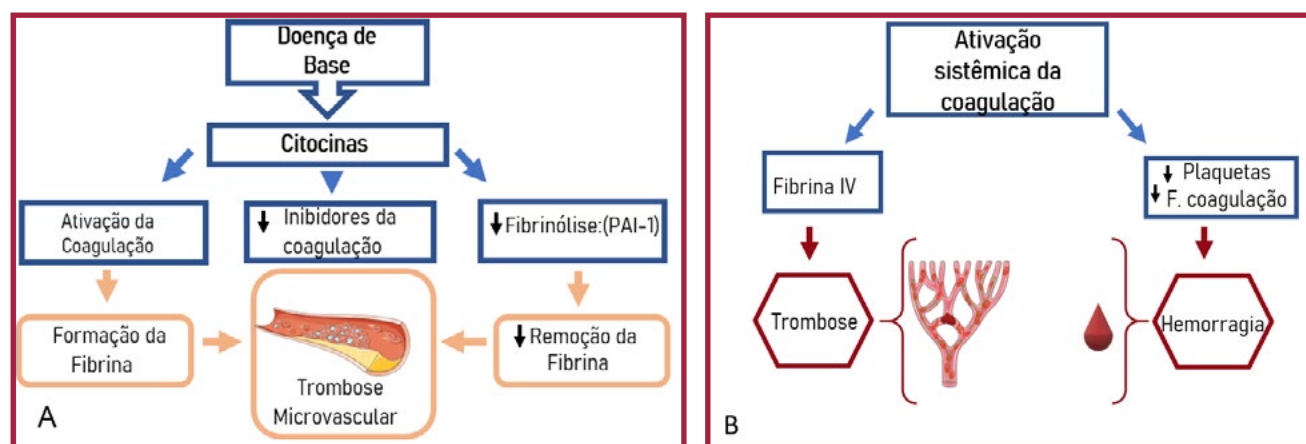
- O endotélio é um órgão ativo, indispensável à manutenção da homeostase vascular;
- A agressão endotelial pela COVID-19 pode provocar resposta inflamatória exacerbada, que está presente nos casos graves da infecção e também associada a distúrbios na coagulação;
- A resposta imune do paciente será decisiva para o fenótipo da doença e parece estar diretamente ligada ao endotélio;
- Estudos *post-mortem* de pacientes com COVID-19 mostram endotelite linfocítica e microtrombos;
- As comorbidades (hipertensão, diabetes e DCV) são associadas à evolução desfavorável e estão ligadas ao comprometimento endotelial prévio.



Como já discutido anteriormente, a forma grave da COVID-19 é regulada por diversos fatores pró-inflamatórios devido a uma produção exacerbada e desregulada de citocinas. Essa “tempestade” de citocinas com ativação plaquetária, disfunção endotelial e estase sanguínea predispõe à trombose nas circulações venosa e arterial.

A coagulopatia na infecção grave por COVID-19 é semelhante à coagulopatia induzida pela sepse

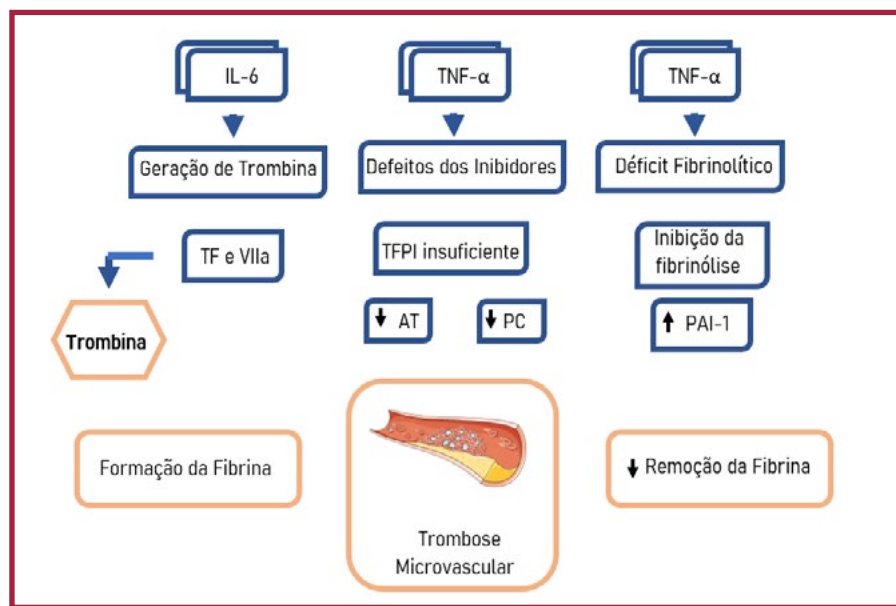
(do inglês, *sepsis-induced coagulopathy - SIC*), caracterizando-se por coagulação intravascular disseminada (CIVD) e microangiopatia trombótica, Figuras 6 e 7. Além disso, como os pulmões são prioritariamente afetados pela doença, a hipoxemia é um fator para maior risco de trombose.



Fonte: Os autores.

PAI-1: Inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1.

Figura 6: Em A, patogênese da coagulação intravascular disseminada (CIVD) e em B, mecanismos fisiopatológicos que podem levar a trombose e hemorragia.



Fonte: Os autores

AT: antitrombina, IL-6: interleucina 6, PAI-1: Inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1, PC: proteína C, TF: Fator tecidual, TFPI: inibidor da via do fator tecidual, TNF- α : Fator de necrose tumoral α .

Figura 7. Papel das citocinas na coagulação intravascular disseminada.

De acordo com a experiência acumulada nesses quatro meses da doença, as principais alterações observadas na coagulação foram:

- ↑ geração de trombina e ↓ fibrinólise;
- ↑ D-dímero;
- ↑ fibrinogênio
- ↓ contagem de plaquetas;
- ↑ tempo de protrombina (TP).

A função adequada do pulmão é totalmente dependente de uma membrana alvéolo-capilar íntegra. O vírus SARS-CoV-2 provoca a SRAG. A SRAG é uma manifestação clínica da resposta do organismo a uma agressão pulmonar grave, que dispara uma série de mecanismos fisiológicos de defesa e passa a existir uma forma de autoagressão, amplificando ainda mais a resposta inflamatória e levando à síndrome da resposta inflamatória sistêmica e disfunção de múltiplos órgãos.

Autores também observam na SRAG acúmulo de fibrina insolúvel no

espaço alveolar devido à fibrinólise incompleta. Uma hipótese é que o fibrinogênio extravasa do plasma, pelo dano alveolar difuso e não é eliminado completamente pela hipofibrinólise. Assim, essa fibrina insolúvel vai contribuir para a fibrose pulmonar e seus desdobramentos negativos.

Estudo francês retrospectivo sugere investigação sistemática para tromboembolismo venoso (TEV) e anticoagulação terapêutica precoce em pacientes com COVID-19 grave, internados em UTI. Este estudo incluiu 26 pacientes com COVID-19 grave, submetidos à investigação de trombose venosa profunda (TVP) por meio de ultrassom Doppler venoso de membros inferiores (MMII), quando admitidos na UTI, bem como eram investigados para embolia pulmonar (EP), quando apresentavam hipóxia persistente e agravamento do quadro respiratório.

Nestes pacientes foi estabelecida anticoagulação profilática ou plena de acordo com risco de TEV. Oito pacientes estavam em anticoagulação profilática e 18 em anticoagulação plena. Destes, 69% apresentaram TEV, sendo em 100% no grupo da profilaxia versus 56% no grupo com anticoagulação plena, $p=0,03$. Surpreendentemente, percebemos que a incidência de TEV foi alta, mesmo nos anticoagulados plenamente, além de seis casos de EP.

As complicações trombóticas parecem emergir como uma questão importante em pacientes infectados pela COVID-19. Os relatórios preliminares sobre os achados clínicos e laboratoriais dos pacientes com COVID-19 incluem trombocitopenia, D-dímero elevado, tempo prolongado de protrombina e CIVD.

Evidências de parâmetros anormais de coagulação associados à COVID-19 foram observadas nos relatórios iniciais da China. A análise dos primeiros 99 pacientes hospitalizados em Wuhan apontou o seguinte resultado: 6% dos pacientes apresentaram elevação do tempo de tromboplastina parcial ativado (TTPa), 5% do TP, 36% do D-dímero, além de aumento de biomarcadores de inflamação, incluindo interleucina-6 (IL-6), velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa. Ocorreu trombocitopenia em 12% dos casos, cinco pacientes tiveram outras coinfeções (uma

bacteriana e quatro fúngicas) e quatro tiveram choque séptico.

O D-dímero pode ajudar no reconhecimento precoce de pacientes de alto risco e também orientar uma conduta mais cuidadosa. Dados preliminares mostram que, em pacientes com COVID-19 grave, a terapia anticoagulante parece estar associada à menor mortalidade na subpopulação que atende aos critérios de coagulopatia induzida por sepse (SIC) ou com D-dímero acentuadamente elevado.

Pacientes da casuística de Huang com D-dímero marcadamente altos (níveis três ou quatro vezes acima de 500ng/dL), na admissão hospitalar, podem ser considerados, mesmo na ausência de outros sintomas graves, como tendo mais chance de evoluir para as fases II e III da COVID-19. Isso claramente significa um aumento na geração da trombina, pois valores elevados do D-dímero indicam a presença de níveis anormais de produtos da degradação de fibrina no organismo.

A trombocitopenia é comum em pacientes com COVID-19 e está associada a risco aumentado de mortalidade hospitalar. Quanto menor a contagem de plaquetas inicial, maior a mortalidade. Entretanto, muitos pacientes com COVID-19 grave ainda não apresentam este achado no momento da admissão em UTI.

O alargamento do TP também é importante marcador de gravidade da doença. Neste cenário de trombocitopenia e TP alargado pode ser útil dosar o fibrinogênio, conforme recomenda a Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) para avaliar a possibilidade de CIVD (do inglês, *disseminated vascular coagulopathy – DIC*).

A ISTH postulou critérios diagnósticos para a CIVD, bem como desenvolveu e validou critérios para SIC. As alterações da coagulação associadas à SIC, em relação às associadas à CIVD, são menos graves e ocorrem de forma mais precoce.

Em um estudo de coorte recente, Tang et al. identificaram que 71% dos pacientes que morreram, correspondiam aos critérios da ISTH para

CIVD, enquanto esse percentual era de apenas 0,6% nos sobreviventes. Os pesquisadores também observaram um aumento estatisticamente significativo nos níveis de D-dímero e TP e diminuição dos níveis de fibrinogênio em não sobreviventes entre os dias 10 e 14 da doença.

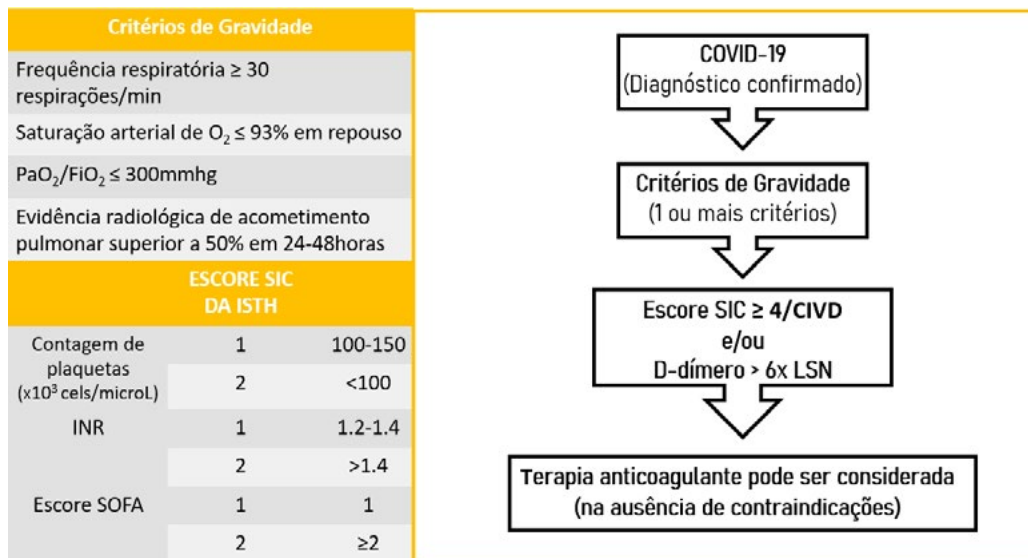
Estudo retrospectivo chinês sugere que a disfunção endotelial induzida pela COVID-19 seja responsável pela geração de excesso de trombina e deficiência da fibrinólise, que indica um estado hipercoagulável. Assim, complicações como CIVD e TEV são descritas na COVID-19 grave.

Também foram relatados em pacientes críticos, oclusão e formação de microtrombos em pequenos vasos pulmonares ao exame necroscópico. Esta observação fez com que um grupo de especialistas chineses propusessem o tratamento com anticoagulantes, embora a sua eficácia ainda não tivesse sido validada.

Sendo assim, foram estudados 449 indivíduos, sendo a maioria homens (59,7%), com idade média de $65,1 \pm 12,0$ anos, e uma ou mais doenças crônicas (60,6%). Destes, 99 (22,0%) receberam anticoagulante por pelo menos sete dias, dos quais 94 receberam heparina de baixo peso molecular (HBPM), enoxaparina 40-60 mg por dia, e cinco receberam heparina não fracionada (HNF), 10.000-15.000 UI ao dia. Dentre eles, 97 (21,7%) preencheram o critério de SIC, ou seja, apresentaram aumento do TP, do D-dímero, diminuição de plaquetas, no grupo que evoluiu para óbito, e foram avaliados pelo escore SOFA (do inglês, *Sequential Organ Failure Assessment*). O escore SOFA deve ser calculado em pacientes de UTI diariamente (link: <https://www.mdcalc.com/sequential-organ-failure-assessment-sofa-score#pearls-pitfalls>).

Fatores preditivos de mortalidade foram avaliados entre sobreviventes e não sobreviventes da COVID-19, em tratamento ou não com heparina. Não foi encontrada diferença significativa na mortalidade em 28 dias entre usuários de heparina e não usuários (30,3% vs. 29,7%, $p = 0,910$). Entretanto, o tratamento com heparina foi associado à menor mortalidade nos pacientes com escore SIC ≥ 4 (40,0% vs. 64,2%, $p = 0,029$), mas não naqueles com escore SIC < 4 (29,0% vs. 22,6%, $p = 0,419$). Nos

pacientes com D-dímero elevado, acima de seis vezes o limite superior de normalidade, o uso de heparina reduziu também mortalidade em cerca de 20% (32,8% vs. 52,4%, $p = 0,017$). As complicações hemorrágicas foram raras e geralmente leves. Na Figura 8 está proposto um fluxograma para decisão de terapia anticoagulante segundo a gravidade da COVID-19, critérios SIC e/ou valor do D-dímero.



Fonte: Tang N, et al. J Thromb Haemost. 2020; Iba T, et al. J Thromb Haemost. 2019;17(11):1989-1994.

Figura 8. Variáveis clínicas e laboratoriais utilizadas para avaliação de risco de trombose em pacientes com COVID-19 grave. Tem sido advogada terapia anticoagulante quando escore SIC (coagulopatia induzida por sepse) ≥ 4 /coagulação intravascular disseminada (CIVD) pela Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) ou D-dímero > 6 vezes o limite superior da normalidade (LSN). O escore SOFA (do inglês, *Sequential Organ Failure Assessment*) deve ser calculado em pacientes de UTI diariamente.

Os relatos de TEV e EP têm sido descritos em pacientes hospitalizados, principalmente em UTI. Não há estudos sobre a taxa de TEV em pacientes ambulatoriais ou em enfermarias.

PONTOS-CHAVE:

- Sociedade Americana de Hematologia (SAH) acredita que existe associação significativa entre a forma grave da COVID-19 e aumento de risco de TEV;
- Inflamação significativa está presente em pacientes com infecção por SARS-CoV-2, com base em níveis elevados de IL-6, proteína C reativa, VHS e fibrinogênio;
- D-dímero elevado a partir de 1000 ng/dL foi preditor de mau prognóstico. Esse D-dímero usualmente é mais elevado quando comparado ao de uma TEV clássica, provavelmente por conta da inflamação sistêmica associada;
- A associação da COVID-19 com outros fatores de risco, tais como, idade avançada, sexo masculino, obesidade, câncer, passado de TEV, outras comorbidades e tratamento em UTI, elevam ainda mais o risco de complicação embólica;
- A SAH recomenda que todos os pacientes hospitalizados com COVID-19 devam receber profilaxia farmacológica com HBPM, a menos que o paciente apresente risco aumentado de sangramento (contagem de plaquetas $< 25 \times 10^3/\mu\text{L}$ ou esteja com sangramento ativo);
- Além disso, foi demonstrado que a HBPM tem propriedades anti-inflamatórias que podem ser um benefício adicional na infecção por COVID-19, onde citocinas pró-inflamatórias são marcadamente elevadas;
- O sangramento é raro no cenário de COVID-19. Se houver sangramento, princípios semelhantes à coagulopatia séptica em relação às transfusões de sangue podem ser seguidos de acordo com as diretrizes da ISTH;
- Existem várias outras terapias para COVID-19, porém

consideradas ainda experimentais, como suplementação de antitrombina e uso de trombomodulina recombinante;

- TP ou TTPa anormal não é uma contraindicação para anticoagulação;
- Ainda de acordo com a SAH, a indicação de anticoagulação em dose terapêutica está indicada somente se houver TEV comprovado. Nos casos em que exista contraindicação de anticoagulação é indicada a profilaxia mecânica;
- Acredita-se que indivíduos com SIC ≥ 4 tenham maior risco de desenvolver quadros mais graves de tromboembolismo. Nesse cenário, parece que a tromboprofilaxia apresenta impacto positivo na taxa de mortalidade;
- Não existe indicação formal de pesquisa de TEV em MMII por meio do USG Doppler, sendo ponderado risco x benefício, tendo em vista a dificuldade de realização de exames nestes pacientes, considerando o alto risco de transmissão da infecção viral e que o exame pode ser negativo, pois o trombo pode ter migrado para os pulmões;
- Seria de fato indicada a confirmação de EP em casos de hipóxia persistente, sem resposta ao tratamento, pois esta sim muda o curso do tratamento;
- Já têm estudos que sugerem a manutenção do tratamento profilático de anticoagulação após a alta hospitalar, sobretudo nos pacientes que necessitaram de suporte em UTI;
- Segue link para cálculo dos critérios ISTH para CIVD (DIC): <https://www.mdcalc.com/isth-criteria-disseminated-intravascular-coagulation-dic>

Outras complicações vasculares

O aumento de risco de trombos também pode ser visto nas artérias e não apenas nas veias. De acordo com o vaso acometido pode haver diferentes manifestações clínicas: AVC, isquemia mesentérica, infarto agudo do miocárdio ou oclusão arterial de membros inferiores que pode evoluir para amputações.

O AVC vem se mostrando como uma complicação da COVID-19. Em uma correspondência publicada no *The New England Journal of Medicine*, foi relatada a admissão de cinco pacientes com SARS-CoV-2 e AVC grave, em um período de duas semanas, no sistema de saúde de Nova York. Esse número corresponde a um aumento de 0,73 para 5 casos a cada 2 semanas, em relação à admissão nos últimos 12 meses, de pacientes com menos de 50 anos apresentando AVC grave. Dentre os pacientes, dois não possuíam fatores de risco ou história pregressa de AVC, um possuía dislipidemia e hipertensão, um foi diagnosticado no serviço com diabetes e o último possuía história de AVC e diabetes.

Corroborando a agressão vascular, alguns casos com características da Síndrome do Choque Tóxico ou Doença de Kawasaki foram relatados pela Associação de Pediatras de Cuidados Intensivos do Reino Unido, Associação Espanhola de Pediatria e pela Sociedade Italiana de Pediatras.

A etiologia da doença de Kawasaki é desconhecida, mas a epidemiologia e a apresentação clínica sugerem infecção ou resposta imunológica anormal a uma infecção em crianças geneticamente predispostas. É uma vasculite de médios vasos e pode ter na COVID-19 seu gatilho e o componente autoimune também é uma possibilidade.

Diversas manifestações cutâneas têm sido observadas na COVID-19 e assim, a depender da localização e aparência, o diagnóstico diferencial deve ser feito com doença isquêmica complicada pela trombose arterial.

Os cuidados de suporte otimizados continuam sendo a base da terapia para a COVID-19. Há necessidade urgente da comprovação de eficácia de terapias específicas, bem como o desenvolvimento de uma vacina. Numa consulta realizada em 09 de maio de 2020 no clinicaltrials.gov com os descritores "Covid-19 and treatment" encontramos 918 estudos registrados, sendo destes, 245 estudos de fases 3 e 4. Vários tratamentos antivirais e imunomoduladores estão sendo testados em vários estágios da COVID-19 e serão publicados nos próximos meses.

Diante da necessidade urgente de se encontrar tratamentos eficazes para a COVID-19 por meio de estudos controlados e randomizados, certos agentes estão sendo usados em diferentes países com base em evidências *in vitro*, extrapolações de resultados em outras doenças virais, ou ainda baseado em estudos observacionais e pequenos ensaios clínicos. Reunimos abaixo as evidências atuais das principais drogas utilizadas para COVID-19.

Antimaláricos (difosfato de cloroquina e hidroxicloroquina)

Embora, ambas as drogas sejam bem toleradas, como demonstrado em vasta experiência em indivíduos com doenças autoimune e malária, e demonstrem atividade *in vitro* contra o SARS-CoV-2, até o momento, não existem evidências robustas da eficácia no tratamento da COVID-19.

Um pequeno estudo francês, aberto, não randomizado, com 36 pacientes (20 no grupo da Hidroxicloroquina e 16 no grupo controle) relatou melhora do clearance viral com hidroxycloroquina, 200mg via oral de 8/8 horas em comparação aos pacientes do grupo controle. O clearance viral no sexto dia de uso, medido em *swab* de nasofaringe, foi de 70% (14/20) no grupo da hidroxycloroquina comparado a 12,5% (2/16) no grupo controle, $p=0,001$. Os autores ainda relataram a adição de azitromicina a hidroxycloroquina em 6 pacientes, resultando em um clearance viral de 100% (6/6) quando comparado a 57% (8/14) no grupo da hidroxycloroquina isoladamente.

Entretanto, outro estudo prospectivo chinês, randomizado 1:1, com 30

pacientes comparando hidroxiclорокина 400mg por dia por 5 dias, com tratamento padrão, não mostrou diferença no clearance viral medido no sétimo dia de uso da medicação.

Estudo observacional não-controlado, conduzido em 80 pacientes internados com COVID-19 com quadro clínico leve, tratados com a combinação de hidroxiclорокина e azitromicina por um período de pelo menos 3 dias, avaliou desfecho clínico, contagiosidade medida pelo teste da RT-PCR e cultura, bem como tempo de permanência numa unidade de doenças infecciosas. Todos os pacientes melhoraram, exceto um paciente de 86 anos que foi a óbito e um de 74 anos que, ao final do estudo, ainda estava internado em UTI. Foi observada uma rápida queda na carga viral de nasofaringe, com 83% de negatividade no sétimo dia e 93% no oitavo dia pós-tratamento. As culturas virais foram negativas em 97,5% dos pacientes no quinto dia. Consequentemente, os pacientes foram de alta rapidamente da unidade de doenças infecciosas, com média de permanência de 5 dias.

Outro estudo observacional, unicêntrico, em pacientes hospitalizados com COVID-19, avaliou a associação entre o uso de hidroxiclорокина e intubação ou morte. Foram avaliados consecutivamente 1.446 pacientes, destes, 70 foram excluídos da análise. Assim, dos 1.376 pacientes analisados numa mediana de seguimento de 22,5 dias, 811 (58,9%) receberam hidroxiclорокина (600mg 2 vezes ao dia no D1 e 400mg/dia por mais 5 dias); 45,8% dos pacientes foram tratados nas primeiras 24 horas da admissão na emergência e 85,9% nas primeiras 48 horas. Os pacientes tratados com hidroxiclорокина eram mais graves do que os que não receberam a medicação (pO_2/FiO_2 de 223 mmHg x 360 mmHg, respectivamente). Do total, 346 (25,1%) pacientes apresentaram desfecho primário (intubação ou morte) e não houve associação significativa entre o uso de hidroxiclорокина e redução dos desfechos primários.

Finalmente, outro estudo observacional pré-publicado com 1061 pacientes com COVID-19 (casuística com casos leves até casos graves) mostrou mortalidade de 0,75% com o uso da combinação de hidroxiclорокина (200mg 3x/dia por 10 dias) e azitromicina (500mg 1x/dia no D1 e 250mg 1x/dia nos 4 dias subsequentes). A incidência de desfechos desfavoráveis foi de

4,3%. Nenhum caso de óbito foi atribuível a complicações do tratamento e não houve arritmia letal.

Como observado pelos estudos relatados acima, se fazem necessários ensaios clínicos randomizados e controlados para demonstrar o real papel do uso da hidroxicloroquina ou difosfato de cloroquina em pacientes com COVID-19.

Segundo o Ministério da Saúde (Tabela 2), o difosfato de cloroquina ou hidroxicloroquina podem ser utilizados em casos confirmados de COVID-19 e a critério médico, como terapia adjuvante no tratamento de formas graves, em pacientes hospitalizados, sem que outras medidas de suporte sejam preteridas. Mais recentemente, baseado na fisiopatologia da doença e de ação do medicamento, tem sido considerado o seu uso em pacientes ambulatoriais, ou seja, nas fases mais precoces da doença, onde ainda ocorre replicação viral. Há relatos não publicados de sucesso com esta abordagem de “hit early, and hit hard”. Essa hipótese está sendo testada em ensaios clínicos multicêntricos em nível nacional através de ensaio clínico randomizado, placebo-controlado da Coalizão COVID V liderado pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz, além de estudos em outros países.

- ***Difosfato de Cloroquina:***

Alvo: bloqueia a entrada do vírus nas células através da inibição da glicosilação dos receptores do hospedeiro, processo proteolítico e acidificação endossomal. Imunomodulação através da inibição da produção de citocinas, autofagia e atividade lisossomal nas células do hospedeiro.

Dose adulto: 450mg via oral a cada 12h nas primeiras 24h e, a seguir a cada 24h, por mais 4 dias.

Ajustes de dose: Clearance de creatinina < 10mL/min administrar 50% da dose. Não é necessário ajuste para insuficiência hepática, mas utilizar com cautela.

Contraindicações: hipersensibilidade a cloroquina ou qualquer componente da formulação. Presença de retinopatia ou alterações visuais

de qualquer etiologia (pesar risco x benefício).

Toxicidade: cólicas abdominais, anorexia, diarreia, náuseas e vômitos. Maior: eventos cardiovasculares (incluindo alargamento do intervalo QT), eventos hematológicos (incluindo hemólise na deficiência de G6PD, pesar risco x benefício), hipoglicemia, toxicidade na retina, efeitos no sistema nervoso central e neuropsiquiátricos, reação adversa idiossincrásica.

• *Sulfato de Hidroxicloroquina:*

Alvo: semelhante ao difosfato de cloroquina.

Dose adulto: 400mg VO 12/12h no primeiro dia e do segundo ao quinto dia 400mg VO a cada 24h.

Ajustes de dose: Não é necessário ajuste para insuficiência renal ou hepática, mas utilizar com cautela.

Contraindicações: hipersensibilidade a cloroquina ou qualquer componente da formulação.

Toxicidade: semelhante ao fosfato de cloroquina, porém menos frequentes.

Tabela 2. Antimaláricos na terapia adjuvante de formas graves (Estágios 2 e 3)

Situações Clínicas	Recomendações	Considerações
Pacientes hospitalizados com formas graves da COVID-19*	Disfosfato de Cloroquina***: 3 comprimidos de 150mg 2x/dia no 1º dia (900mg de dose de ataque) seguido de 3 comprimidos de 150mg 1x/dia no 2º, 3º, 4º e 5º dias (450mg/dia) OU Hidrocloroquina:	Verifique o eletrocardiograma (ECG) antes do início, risco de prolongamento do intervalo QT. O risco é maior em pacientes em uso de outros agentes prolongadores do intervalo QT. Manter monitoramento do ECG nos dias subsequentes.
Casos críticos da COVID-19**	1 comprimido 400mg 2x/dia no 1º dia (800mg dose de ataque), seguido de 1 comprimido 400mg 1x/dia no 2º, 3º, 4º e 5º dias (400mg/dia)	

Fonte: Ministério da Saúde

*Dispneia, frequência respiratória $\geq 30/\text{min}$, $\text{SpO}_2 \leq 93\%$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$ e/ou infiltração pulmonar $> 50\%$ dentro das 24 a 48 horas.

**Falência respiratória, choque séptico e/ou disfunção de múltiplos órgãos.

***Para pacientes abaixo de 60kg, fazer ajuste de 7,5mg/kg de peso.

Azitromicina

Três estudos demonstraram ação imunomoduladora da azitromicina contra a infecção por Zika vírus. Mais recentemente, foi demonstrada sua ação sinérgica à hidroxicloroquina em modelo *in vitro* de células infectadas por SARS-CoV-2. Adicionalmente, três estudos observacionais de Gautret et al. sugeriram eficácia da combinação azitromicina com hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19, embora seus resultados ainda sejam preliminares, com necessidade de realização de ensaios clínicos randomizados de grande porte para melhor definição acerca da eficácia dessa combinação.

Antivirais:

O Lopinavir/Ritonavir, um agente de combinação oral aprovado para o tratamento do HIV, demonstrou atividade *in vitro* contra outros novos coronavírus por meio da inibição da protease do tipo 3-quimotripsina. Não existem dados *in vitro* para SARS-CoV-2 publicados. Estudos iniciais de Lopinavir/Ritonavir para o tratamento da COVID-19 foram principalmente relatos de casos e pequenos estudos de coorte retrospectivos e não randomizados, dificultando a determinação do efeito direto do tratamento destas medicações.

Cao et al. relataram os resultados de um ensaio clínico randomizado comparando a eficácia de Lopinavir/Ritonavir versus tratamento padrão em 199 pacientes com COVID-19 grave. É importante ressaltar que o tempo médio entre o início dos sintomas até a randomização foi de 13 dias (intervalo interquartil [IQR], 11 a 16 dias), sem diferença entre os grupos. Como desfecho primário foi avaliado o tempo até a melhora clínica, definida por uma melhora de 2 pontos em uma escala ordinal de 7 categorias, ou alta hospitalar. Este desfecho foi de 16 dias nos dois grupos, sendo assim semelhante. Além disso, não foram observadas diferenças significativas no clearance viral ou nas taxas de mortalidade em 28 dias (19,2% vs 25,0%; diferença absoluta, -5,8% [IC 95%, -17,3% a 5,7%]). Embora o atraso no início do tratamento possa explicar parcialmente a ineficácia do Lopinavir/

Ritonavir no tratamento da COVID-19, uma análise de subgrupo não observou menor tempo para melhora clínica em pacientes que receberam a terapia em 12 dias (HR, 1,25 [IC 95%, 0,77-2,05]).

Outros estudos clínicos randomizados com Lopinavir/Ritonavir estão em andamento e os dados atuais sugerem um papel limitado destas medicações no tratamento da COVID-19. O Ministério da Saúde afirma que associação de Lopinavir/Ritonavir poderá ser considerada para o tratamento de pacientes internados num contexto de pesquisa clínica.

O Remdesivir foi usado durante o surto de ebola e mostrou atividade *in vitro* contra o SARS-CoV-2. Os resultados de um estudo de coorte com pacientes que fizeram uso compassivo de Remdesivir para formas graves da COVID-19 foram publicados. Dos 61 pacientes que receberam pelo menos uma dose de Remdesivir, 53 tiveram os dados avaliados. No início do estudo, 30 (57%) estavam em ventilação mecânica e 4 (8%) estavam em oxigenação por membrana extracorpórea. Numa mediana de seguimento de 18 dias, 36 (68%) pacientes obtiveram melhora na oxigenação, incluindo 17 (57%) pacientes recebendo ventilação mecânica que foram extubados. Um total de 25 (47%) pacientes tiveram alta e 7 (13%) faleceram. A mortalidade foi de 18% (6 de 34 pacientes) entre os pacientes que receberam ventilação mecânica e 5% (1 de 19) entre os que não receberam.

Mais recentemente, análise interina de um estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado, avaliando a eficácia de Remdesivir intravenoso em pacientes admitidos no hospital com COVID-19 grave (dados ainda não publicados) levou a aprovação desta medicação pelo FDA. Foram mais de 1.000 pacientes com COVID-19 e envolvimento pulmonar, sugerindo que o Remdesivir resultou em um tempo mais rápido de recuperação pulmonar (mediana de 11 dias versus 15 dias no placebo) e uma tendência (não estatisticamente significativa) à menor mortalidade (8% x 11,6%, uso e não uso do Remdesivir, respectivamente). Já outro estudo randomizado feito na China com 237 pacientes com COVID-19 grave, o Remdesivir e o placebo tiveram tempos semelhantes à melhora clínica (mediana 21 versus 23 dias) e taxas de mortalidade (14% versus 13%).

- *Lopinavir/Ritonavir (Kaletra):*

Alvo: inibe a protease do tipo 3-quimiotripsina.

Dose adulto: 400mg/100mg VO 12/12h por até 14 dias.

Ajustes de dose: Não é necessário ajuste para insuficiência renal ou hepática, utilizar com cautela na insuficiência hepática.

Contraindicações: hipersensibilidade à Lopinavir/Ritonavir ou a componentes da formulação. Administração concomitante com potentes drogas indutores ou drogas altamente dependentes do CYP4503A.

Toxicidade: intolerância gastrointestinal, como náuseas, vômitos e diarreia. Maior: pancreatite, hepatotoxicidade, alteração na condução cardíaca.

- *Favipiravir:*

Alvo: inibição da RNA polimerase.

Dose adulto: varia de acordo com a indicação, dados limitados.

Ajustes de dose: Renal: não é necessário ajustes, dados limitados. Insuficiência hepática: ajustes necessários para Child-Pugh C.

Contraindicações: critérios de exclusão baseados nos protocolos específicos.

Toxicidade: hiperuricemia, diarreia, elevação das transaminases e neutropenia.

- *Remdesivir:*

Alvo: análogo de nucleotídeo e inibição da RNA polimerase.

Dose adulto: 200mg/dia no D1, seguido de 100mg IV, a cada 24 horas,

do D2 ao D10. Administração em 30 minutos de infusão.

Ajustes de dose: Renal: Nenhum ajuste para insuficiência hepática ou renal são necessários, mas o início não é recomendado para pacientes com clearance < 30mL/min.

Contraindicações: critérios de exclusão baseados nos protocolos específicos.

Toxicidade: elevação das transaminases (reversível) e insuficiência renal.

Antiparasitários:

Ivermectina: Apresentou atividade antiviral de amplo espectro *in vitro*, inclusive contra o SARS-CoV-2, com a sua simples adição a células Vero-hSLAM 2h após infecção por SARS-CoV-2. O efeito da ivermectina foi de redução de cerca de 5000 vezes a carga viral medida após 48h. Esses investigadores australianos sugerem a realização de estudos clínicos para a investigação de sua eficácia.

Nitazoxanida: É um antiparasitário sintético, de amplo espectro, derivado da nitrothiazolil-salicilamida, para administração oral. Ela também foi aprovada para tratamento de gastroenterites virais. A nitazoxanida já é comercializada há mais de 15 anos. Nos últimos anos, a droga já vem sendo estudada para o tratamento de outras doenças de etiologia viral, incluindo aquelas ligadas ao sistema respiratório. Estudos publicados internacionalmente, com testes *in vitro* (H1N1, EBOLA e SARS-CoV-1) e *in vitro* (H1N1), apontaram sucesso na ação antiviral nesses agentes. A COVID-19 possui uma estrutura similar ao SARS-CoV-1 e compartilha alguns mecanismos de infecção celular aos agentes citados. O medicamento tem se mostrado altamente eficiente contra o SARS-CoV-2 em ensaios laboratoriais (*in vitro*), reduzindo em quase 94% a carga viral. Contudo, ainda não existem comprovações clínicas da sua eficácia *in vivo*.

Anticitocinas e Imunomoduladores:

Devido ao estado hiperinflamatório nas manifestações graves da COVID-19, várias terapias imunomoduladoras, incluindo glicocorticoides, plasma convalescente e terapia anticitocinas, estão sob investigação, principalmente em pacientes com doença grave. Vários estudos mostram que o bloqueio de IL-6 possa ter benefício terapêutico nesses pacientes.

Tocilizumab: É um anticorpo que bloqueia o receptor da IL-6. Foi aprovado para outras doenças relacionadas a elevação de IL-6, como artrite reumatóide e Doença de Still. Nas formas graves da COVID-19 com resposta imune extrema e insuficiência respiratória aguda, a inibição de IL-6 pode atenuar a síndrome de liberação de citocinas. Estudos em andamento com Tocilizumab ajudarão a definir qual o papel desse medicamento em termos de eficácia e segurança na COVID-19. No momento, a melhor evidência disponível é uma série de casos com 21 pacientes com COVID-19 que receberam Tocilizumab 400mg. Houve melhora clínica em 91% dos pacientes avaliada pela melhora da função respiratória, rápida defervescência e número de altas após uma única dose. A falta de um grupo controle limita a interpretação da eficácia intrínseca da medicação. Há diversos ensaios clínicos sendo simultaneamente realizados no momento. De acordo com as recomendações do Ministério da Saúde, seu uso poderá ser considerado em pacientes internados com COVID-19 em um contexto de pesquisa clínica.

- ***Tolicizumab:***

Alvo: Inibidor IL-6. Redução na tempestade de citocinas.

Dose adulto: 400mg EV em 60 minutos ou 8mg/kg, 1-2 doses. Segunda dose 8-12horas após a primeira dose, se resposta inadequada.

Ajustes de dose: Renal: Não é recomendada ajustes de doses. Não há estudos na insuficiência renal grave. Não é necessário ajuste para insuficiência hepática (não estudado), pesar risco x benefício.

Contraindicações: hipersensibilidade a Tocilizumab ou qualquer componente da fórmula. Não fazer se neutrófilos abaixo de $1.000/\text{mm}^3$ ou plaquetas $< 70.000/\text{mm}^3$ e se paciente tiver histórico de doença diverticular colônica.

Toxicidade: aumenta risco de infecção do trato respiratório superior, incluindo tuberculose, nasofaringite, cefaleia, hipertensão, aumento das transaminases, reação relacionada à infusão. Maior: efeitos hematológicos, infecções, hepatotoxicidade, perfuração gastrointestinal, reações de hipersensibilidade.

O **sarilumab**, outro antagonista do receptor de IL-6 aprovado para artrite reumatoide, está sendo estudado em multicêntrico, duplo-cego, fase 2/3, em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave. Outros anticorpos monoclonais ou agentes imunomoduladores estão sendo alvo de ensaios clínicos na China ou disponíveis para acesso expandido nos EUA, como o bevacizumab (medicamento antifator de crescimento endotelial); fingolimod (imunomodulador aprovado para esclerose múltipla) e eculizumab (anticorpo inibindo complemento terminal).

- **Glicocorticoides:**

Não há ensaios clínicos randomizados de grande porte que tenham avaliado o uso de corticosteroides na COVID-19 ou outras coronavíruses. Um estudo publicado (não-revisado por pares), relata série de casos de 26 pacientes com COVID-19 forma grave que fizeram uso de metilprednisolona 1-2 mg/kg/dia por 5 a 7 dias com menor duração de oxigênio suplementar (8,2 dias versus 13,5 dias; $p < 0,001$) e melhora nos achados radiológicos. Embora promissor, esse resultado não confere fundamento sólido para tecer recomendações definitivas sobre o uso de corticosteroides no contexto da COVID-19.

Por outro lado, há evidências mais numerosas para o seu uso em outras situações clínicas como pneumonia, SRAG e outras infecções virais que dão maior suporte ao uso de corticosteroides em situações de insuficiência respiratória. Nesse contexto, foi publicado consenso do *Sepsis Survival*

Campaign que fez as seguintes recomendações (ambas consideradas com nível de recomendação fraco e baixa qualidade de evidência):

- I. Em pacientes adultos com COVID-19 sob ventilação mecânica e insuficiência respiratória SEM SRAG, foi feita recomendação CONTRA o uso rotineiro de corticosteroides;
- II. Em pacientes adultos com COVID-19 sob ventilação mecânica e insuficiência respiratória COM SRAG, foi feita recomendação A FAVOR do uso de corticosteróides.

O Ministério da Saúde recomenda que o uso de corticosteroides poderá ser considerado no tratamento de pacientes graves, com SRAG, internados e dentro de um contexto de pesquisa clínica.

Plasma Convalescente

O plasma convalescente de pacientes que se recuperaram de infecções virais foi utilizado como tratamento em outros surtos virais, incluindo SARS, influenza aviária e Ebola. Ensaios clínicos para determinar a segurança e a eficácia do plasma convalescente, que contém anticorpos do SARS-CoV-2, em pacientes com COVID-19 iniciaram. Uma pequena série preliminar com cinco pacientes críticos demonstrou melhora clínica após tratamento com plasma convalescente. Porém, esse estudo possuiu diversas limitações. Outro estudo com 10 pacientes com doença grave na China reportou melhora sintomática em três dias. Carga viral era indetectável dentro de 7 dias em 70% dos pacientes. Nenhuma reação adversa séria foi reportada.

Nos EUA, o FDA está facilitando o acesso ao plasma de pacientes convalescentes da COVID-19, para o uso em pacientes com COVID-19 grave ou em situação que ameaça à vida, através do processo de aplicações de medicamentos novos em investigação de emergência para um único paciente, com guias para esse uso. O FDA está encorajando pacientes que tenham se recuperado (há pelo menos duas semanas) a doar seu plasma. Atualmente não existem evidências suficientes para recomendar a favor ou

contra ao uso do plasma convalescente para o tratamento da COVID-19.

De acordo com o Ministério da Saúde o uso de plasma convalescente só poderá ser considerado em pacientes internados com COVID-19 e dentro de um contexto de pesquisa clínica.

Imunoglobulina Intravenosa

Imunoglobulina intravenosa (IgIV) está sendo testada em alguns pacientes com COVID-19. Novas terapias de coquetéis de múltiplos anticorpos estão também sendo desenvolvidas para tratamento profilático. Um estudo retrospectivo de 58 pacientes com COVID-19 grave demonstrou que IgIV, quando usada como tratamento adjuvante dentro de 48 horas da admissão, pode reduzir o uso de ventilação mecânica, o tempo de estadia no hospital/UTI e a mortalidade ao 28º dia. Contudo, esse estudo apresenta várias limitações. Atualmente não existe evidências suficientes para recomendar a favor ou contra ao uso de IgIV no tratamento da COVID-19.

Anticoagulantes

- *Heparina (Tabela 3):*

Todos os pacientes hospitalizados com COVID-19 devem receber trombopprofilaxia farmacológica com HBPM ou fondaparinux (preferencialmente do que a heparina não fracionada - HNF), a menos que o risco de sangramento exceda o risco de trombose.

O ajuste da dose para obesidade pode ser usado de acordo com a orientação institucional. Em pacientes com histórico de trombocitopenia induzida por heparina, usar fondaparinux. Nos pacientes em que os anticoagulantes estão contraindicados ou indisponíveis, usar trombopprofilaxia mecânica (por exemplo, dispositivos de compressão pneumática). Profilaxia farmacológica e mecânica combinadas geralmente não é recomendada.

Apesar da falta de evidência publicada por meio de estudos randomizados,

muitos protocolos institucionais adotaram uma intensidade intermediária (isto é, administrar a dose diária usual de HBPM dividida em duas vezes ao dia) ou mesmo uma estratégia de dose de intensidade terapêutica para trombopprofilaxia com base na experiência local.

Anticoagulação terapêutica foi contemplada para o tratamento de pacientes críticos caracterizados por níveis muito altos de D-dímero, parâmetros anormais de coagulação (CIVD), marcadores inflamatórios marcadamente elevados (síndrome da tempestade de citocinas) e/ou falência de múltiplos órgãos. Ainda não se sabe se os pacientes com COVID-19 em estado crítico devem receber anticoagulação de intensidade terapêutica na ausência de TEV confirmado ou suspeito.

É recomendado a manutenção do uso de anticoagulantes ou antiplaquetários em pacientes infectados pela COVID-19, que já faziam uso prévio destas medicações.

Pacientes hospitalizados têm risco aumentado de TEV por até 90 dias após a alta. Esse achado deve se aplicar aos pacientes com COVID-19, embora os dados sobre a incidência ainda não estejam disponíveis. Portanto, é razoável considerar trombopprofilaxia prolongada após a alta.

- ***Antiagregantes plaquetários***

Aspirina: É um antiagregante plaquetário indicado para prevenção de trombose arterial. Não existe indicação preventiva de aspirina para pacientes com doença arterial e COVID-19, mas pacientes que fazem uso de aspirina por indicação formal não devem suspender por conta da COVID-19 com risco de trombose arterial aumentado com a suspensão.

Artigo de revisão recente (Bikdeli B et al.) descreve a patogênese, epidemiologia, manejo e desfechos de pacientes com COVID-19 que desenvolvem trombose venosa ou arterial. Além disso, descreve o manejo de portadores de doença trombótica pré-existente que evolui com a COVID-19, bem como aqueles que necessitam de prevenção ou cuidados de sua doença trombótica durante a pandemia.

Tabela 3. Sumário adaptado do consenso de recomendações de terapia antitrombótica durante a pandemia da COVID-19.

Fases da COVID-19	Recomendações
Pacientes ambulatoriais/ doença leve (fase 1)	• Estimular deambulação. • Avaliação de risco de TEV versus risco hemorrágico. • Considerar profilaxia farmacológica se alto risco trombótico SEM alto risco hemorrágico. • Pacientes que já estavam em uso de terapia antitrombótica previamente devem manter seu tratamento. • Em pacientes usuários de anti-vitamina K sem controle adequado, pode-se sugerir transição para DOAC ou enoxaparina.
Pacientes hospitalizados/ doença moderada a grave SEM CIVD	• Avaliação de risco de TEV versus risco hemorrágico. • HBPM dose profilática todos pacientes internados. Enoxaparina 40mg SC 1vez ao dia* (caso contraindicada, usar compressão pneumática intermitente). • Não está recomendada a realização de USG doppler venoso de rotina para rastreamento de TVP baseado em D-dímero > 1500ng/dL.
Pacientes hospitalizados/ doença moderada a grave COM CIVD	• Terapia antitrombótica profilática deve ser administrada, na ausência de sangramento. • Não há evidência atual para recomendar doses intermediárias ou plenas de HBPM ou de HNF de rotina. • Usuários de anticoagulação plena devem ter seu tratamento mantido, considerando-se risco e benefício de eventual redução de dose (risco trombótico versus hemorrágico). • Usuários de dupla anti-agregação plaquetária devem ter seu risco benefício individualizado sobre suspensão ou manutenção. Em geral, se plaquetas > 50.000, pode-se manter a terapia dupla; se plaquetas entre 25.000 e 50.000, deixar um único antiplaquetário; se plaquetas < 25.000, suspender anti-agregação. • Pacientes de alta devem ter seu risco de TEV reavaliado para considerar profilaxia farmacológica por até 45 dias pós-alta. Estimular atividade física e deambulação.

CIVD: coagulação intravascular disseminada; DOAC: anticoagulante oral direto; HBPM: heparina de baixo peso molecular; HNF: heparina não fracionada; SC: subcutâneo; TEV: tromboembolismo venoso; TVP: trombose venosa profunda.

*Evitar enoxaparina se clearance de creatinina < 30mL/min; nesse caso, optar por HNF 5000UI 2 ou 3 vezes por dia.

PONTOS-CHAVE:

- A abordagem ideal para o tratamento da COVID-19 é incerta e está baseada em dados limitados, evoluindo rapidamente à medida que surgem novos resultados de estudos clínicos;
- Pacientes com quadro clínico leve é preferível que se recuperem em casa, pois evita potenciais exposições adicionais no ambiente hospitalar e reduz a sobrecarga no sistema de saúde;
- A avaliação de pacientes hospitalizados confirmados ou suspeitos para COVID-19 deve levar em consideração as características associadas à gravidade da doença, presença de disfunções orgânicas, além de comorbidades;
- A COVID-19 está associada a complicações tromboembólicas e pacientes hospitalizados devem receber profilaxia para tromboembolismo venoso;
- As evidências encontradas até o momento não suportam a utilização de antibioticoterapia em pacientes com COVID-19, sem evidência de infecção bacteriana;
- As evidências encontradas até o momento relatam benefícios muito limitados para a associação de Azitromicina com Cloroquina ou Hidroxicloroquina. Sugere-se cautela no uso dessa associação, pois pode haver um aumento do risco de complicações cardíacas, muito provavelmente pelo efeito sinérgico de prolongar o intervalo QT;
- Utilizar preferencialmente como analgésicos e antipiréticos paracetamol ou dipirona. Os dados em relação a anti-inflamatórios não-hormonais durante a COVID-19 são escassos;
- Pacientes diagnosticados com COVID-19 e que estão fazendo uso de IECA ou BRA não devem ter a medicação suspensa;
- Pacientes que fazem uso de estatinas e que são diagnosticados com COVID-19 devem manter o uso da medicação;

- Ainda não existem dados acerca da terapia específica ideal para COVID-19; dados muito preliminares sugerem um benefício do Remdesivir;
- Em pacientes com COVID-19 forma grave ou com características laboratoriais associadas a gravidade pode ser considerado o uso de sulfato de Cloroquina ou Hidroxicloroquina, plasma convalescente, Remdesivir, se disponível, ou outros agentes;
- Para pacientes críticos (fase 3 - hiperinflamação), com características semelhantes à síndrome de liberação de citocinas, foram propostos inibidores da IL-6 (ex. Tocilizumab) para interromper a resposta pró-inflamatória. Ensaios clínicos de inibidores da IL-6 estão em andamento;
- Corticosteróides não devem ser administrados de rotina, mas podem ser considerados em pacientes com formas graves, sob intubação e ventilação mecânica com SRAG.

- Infelizmente, a fisiopatologia e o tratamento correto da COVID-19 ainda estão no campo das incertezas, mas a urgência em salvar vidas em tempo breve é uma necessidade;
- A maioria dos infectados pelo SARS-CoV-2 evolui de forma favorável, sendo a doença autolimitada;
- Entretanto, a COVID-19 pode ter um comportamento grave, caracterizado por uma resposta imunológica exacerbada com hiperinflamação e hipercoagulabilidade;
- Pessoas com comorbidades relacionadas a doenças do endotélio, tais como doenças cardiovasculares e metabólicas, são de maior risco à COVID-19 grave;
- O grupo trabalhou exaustivamente sobre vários artigos publicados referentes ao assunto, entretanto, muitos trabalhos randomizados, estão ainda em andamento. A prioridade atual é salvar vidas e muitos dos achados são observacionais, mas alguns já estão sendo replicados com sucesso à medida que a doença avança pelo mundo;
- A doença grave requer conhecimento no manejo de pacientes graves e muito do que está sendo utilizado como tratamento, foi previamente estabelecido em outros cenários e está sendo ajustado para a COVID-19.
- Neste e-book foram postuladas algumas hipóteses entre a interação da COVID-19 com a imunidade, o endotélio e a coagulação, com sugestões de manejo, definidos até o momento.

Referências

Abbas, A., Lichtman, A., Pillai, S., Baker, D. and Baker, A., 2015. *Imunologia Celular E Molecular*. 8th ed. Rio de Janeiro: Elsevier, pp.27-99, 138-209, 439-469.

Adreani J, et al. In vitro testing of Hydroxychloroquine and Azithromycin on SARS-CoV-2 shows synergistic effect. *Méditerranée Infection* [Internet]. 2020 Mar 05 [cited 2020 May 8]; DOI 10.1016/j.micpath.2020.104228. Available from: <https://www.mediterranee-infection.com/in-vitro-testing-of-combined-hydroxychloroquine-and-azithromycin-on-sars-cov-2-shows-synergistic-effect/>.

Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. For Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. 2020 Apr 21 : 10.1097/CCM.0000000000004363. Published online 2020 Mar 27. doi: 10.1097/CCM.0000000000004363

Amene S, Nima R. Immune-epidemiological parameters of the novel coronavirus – a perspective. *Expert Review of Clinical Immunology* [Internet]. 2020 Apr 01 [cited 2020 Apr 29]; DOI 10.1080/1744666X.2020.1750954. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/1744666X.2020.1750954>

Anderson et al, Aspirin or Rivaroxaban for VTE Prophylaxis after Hip or Knee Arthroplasty, *NEJM*, 2018 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1712746>

Arthur Y Kim AY, Gandhi RT. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Management in hospitalized adults. Hirsch MS, Bloom A, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on May 02, 2020).

Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes & Metabolic*

Syndrome: Clinical Research & Reviews, 2020; 14: 247e-250. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013>

Beun R, Kusadasi N, Sikma M, Westerink J, Huisman A. Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2. *Int J Lab Hematol*. 2020 Apr 20. doi: 10.1111/ijlh.13230. [Epub ahead of print]

Bikdeli B, Madhvan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Apr 17. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031 [Epub ahead of print]

Bosseboeuf E, Aubry M, Nhan T, de Pina JJ, Rolain JM, Raoult D, et al. Azithromycin Inhibits the Replication of Zika Virus. *J Antivir Antiretrovir*. 2018;10(1):6-11.

Brandão, SCS; Andrade, AW; Feitosa, ADM. COVID-19 e Coração: manual prático de condutas, 1ª Ed, 2020: 1- 22.

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 Apr 3;178:104787. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787. [Epub ahead of print]

Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med*. Published online March 18, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2001282 24.

Carlotti APCP, Carvalho WB, Johnston C, Rodriguez IS, Delgado AF. COVID-19 Diagnostic and Management Protocol for Pediatric Patients. *CLINICS* 2020;75:e1894. DOI: 10.6061/clinics/2020/e1894

Casas CG, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective Nationwide consensus study in Spain with 375 cases. Supplementary material: Photographic atlas. *British Journal of Dermatology* 2020.

Chen J, Liu D, Liu L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ (Med Sci)*. Published online March 6, 2020. doi:10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03

Christopher M. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with Covid-19 disease in New York City. *medRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20057794>.

Cohen et al, Extended thromboprophylaxis with betrixaban in acutely ill medical patients. *NEJM*, 2019, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1601747>.

Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020 Apr 27;blood.2020006000. doi: 10.1182/blood.2020006000. Online ahead of print.

Corrêa-Camacho CR, Dias-Melicio LA, Soares AMVC. Atherosclerosis, antiinflammatory response. *Arq Ciênc Saúde* 2007 jan-mar;14(1):41-48.

CORONAVÍRUS COVID - 2019: DIRETRIZES PARA DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA COVID-19 [Internet]. 3rd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 17/04/2020 [cited 2020 May 5]. 81 p. 1 vol. Available from: <https://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/18/Diretrizes-Covid19.pdf>

Fardet L, Galicier L, Lambotte O, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 2613–20. doi: 10.1002/art.38690

Filip K. Swirski. Inflammation and CVD in 2017 From clonal hematopoiesis to the CANTOS trial. *Key advances in medicine. Nature Reviews* 2018: 9-10.

Frontiers in immunology [Internet]. St. Louis, MO, United States: Washington University School of Medicine; 2019 May 07. Innate Lymphoid Cells in Mucosal Immunity; [cited 2020 May 3]; Available from: <https://www>.

frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00861/full

Gandhi RT, Lynch JB, del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med*; April 24, 2020. DOI: 10.1056/NEJMcp2009249

Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Apr 11:101663. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101663. [Epub ahead of print]

Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. Published online March 20, 2020. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105949

Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *NEJM*, May 7, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoA2012410.

Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol*. 2020 Apr 9; 127:104362. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362. [Epub ahead of print]

Gimbrone Jr MA, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016 February 19; 118(4): 620–636. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306301

Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 10. doi: 10.1056/NEJMoA2007016.

Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2002032>

James M. Sanders, Marguerite L. Monogue, Tomasz Z. Jodlowski, et al.

Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. JAMA. Published online April 13, 2020. [oi:10.1001/jama.2020.6019](https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019)

Jean Connors (Harvard Medical School, United States) Jerrold Levy (Duke University School of Medicine, United. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* [blood.2020006000](https://doi.org/10.1182/blood.2020006000). <https://doi.org/10.1182/blood.2020006000>

Jecko Thachil, Ning Tang, Satoshi Gando, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. First published:25 March 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>

Li C, Zu S, Deng YQ, Li D, Parvatiyar K, Quanquin N, et al. Azithromycin Protects against Zika virus Infection by Upregulating virus-induced Type I and III Interferon Responses. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019 Sep 16.

Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, Merouani K. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *Thromb Haemost*. 2020 Apr 22. doi: [10.1111/jth.14869](https://doi.org/10.1111/jth.14869). [Epubahead of print]

Kelleni MT. Nitazoxanide/Azithromycin combination for COVID-19: A suggested new protocol for COVID-19 early management. *Pharmacol Res*. 2020 Apr 30 : 104874. doi: [10.1016/j.phrs.2020.104874](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104874) [Epub ahead of print]

Klock et al, Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research* 2020 Apr 10. doi: [10.1016/j.thromres.2020.04.013](https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013)

Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: Emerging evidence and call for action. *Br J Haematol*. 2020 Apr 18. doi: [10.1111/bjh.16727](https://doi.org/10.1111/bjh.16727). [Epubahead of print]

Kouji Kobiyama, Klaus Ley. Atherosclerosis. *Circ Res*. 2018 Oct26;123(10):1118-1120. doi: [10.1161/CIRCRESAHA.118.313816](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313816).

Marques RE, Marques PE, Guabiraba R, Teixeira MM. Exploring the Homeostatic and Sensory Roles of the Immune System. *Front Immunol*. 2016; 7: 125. Published online 2016 Mar 31. doi: 10.3389/fimmu.2016.00125

McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease autoimmun. *Rev*. 2020 Apr 3;102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.

Mehra MR, Desai SS, Kuy SR, Henry TD, Patel A. Cardiovascular disease, drug therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*; May 1, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa200762.

Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, on behalf of the HLH Across Specialty Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Published Online March 13, 2020. doi: 10.1016/ S0140-6736(20)30628-0

Million M, Lagier J-C, Gautret P, Colson P, Fournier P-E, Amrane S, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France, *Travel Medicine and Infectious Disease* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101738>.

National Institute of Allergy and Infectious Diseases [Internet]. [place unknown]; 2020 Apr 29. NIH Clinical Trial Shows Remdesivir Accelerates Recovery from Advanced COVID-19; [cited 2020 May 5]; Available from: <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>

Pintão MCT, Franco RF. Coagulação intravascular disseminada. *Medicina, Ribeirão Preto*. Jul./dez. 2001;34: 282-291.

Quinti I, Lougaris V, Milito C, Cinetto F, Pecoraro A, Mezzaroma I, Mastroianni CM, Turriziani O, Bondioni MP, Filippini M, Soresina A, Spadaro G, Agostini C, Carsetti R, Plebani A, A possible role for B cells in COVID-19?: Lesson from patients with agammaglobulinemia, *Journal of Allergy and*

Clinical Immunology (2020), doi:10.1016/j.jaci.2020.04.013.

Retallack H, Di LE, Arias C, Knopp KA, Laurie MT, Sandoval-Espinosa C, et al. Zika virus cell tropismo in the developing human brain and inhibition by azithromycin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Dec 13;113(50):14408-13.

Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA*. Published online April 22, 2020. doi:10.1001/jama.2020.6775

Ridker PM, Everett BM, Thuren T, Mac Fadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N. Engl. J. Med*. 2017;377:1119–1131.

Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020.

Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. doi: 10.1111/jth.14817. [in press]

Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-847

Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19.

T.M Zirui, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews Immunology* [Internet]. 2020 Apr 28 [cited 2020 May 5]; DOI <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0311-8#citeas>

Tufan A, Avanoglu Guler A, Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system

response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turk J Med Sci* 2020; 50: 620-632. doi:10.3906/sag-2004-168

Wan W, Murphy P. Regulation of Atherogenesis by Chemokines and Chemokine Receptors [Internet]. PubMed. 2020 [cited 28 April 2020]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23224338>

Wang C, Xie J, Zhao L, et al. Alveolar macrophage activation and cytokine storm in the pathogenesis of severe COVID-19. Preprint from Research Square, 25 Mar 2020 DOI: 10.21203/rs.3.rs-19346/v1 PPR: PPR129332

Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, Dong N, Tong Q. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. *medRxiv*(2020)

Wang Y, Zhang D, Guanhua D, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomized double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *www.thelancet.com*. Published online April 29, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9).

Weitz et al. Thromboprophylaxis with Rivaroxaban in Acutely Ill Medical Patients with Renal Impairment: Insights from the MAGELLAN and MARINER Trials. *Thromb Haemost*. 2020 Mar;120(3):515-524. doi: 10.1055/s-0039-1701009. Epub 2020 Jan 23.

Wu C, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine* [Internet]. 2020 Mar 13 [cited 2020 May 5]; DOI 10.1001/jamainternmed.2020.0994. Available: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>

Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *chinaXiv*. Preprint posted March 5, 2020. doi:10.12074/202003.00026

Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, Shang Y. Thrombocytopenia

and Its Association with Mortality in Patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr 17. doi: 10.1111/jth.14848. [Epubahead of print]

Z. Peng, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circulation Research* [Internet]. 2020 Apr 17 [cited 2020 May 5]; doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317134. Available from :<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134>

Zeng QL, Yu ZJ, Gou JJ, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in COVID-19 Patients. *J Infect Dis*. 2020. 2020 Apr 29;jiaa228. doi: 10.1093/infdis/jiaa228. Online ahead of print.

Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. March 28, 2020; 395:1054-1062.

AUTORES

SIMONE BRANDÃO

 dra.simonebrandao

EMMANUELLE GODOI

 emmanuellegodoi

JÚLIA XAVIER

 julia_xavier

LEILA MELO

 draleila.melo

EMANUEL SARINHO

 escs2011

DESIGN E DIAGRAMAÇÃO

MARIOLA COMUNICAÇÃO

 mariolacomunicacao

COVID-19, IMUNIDADE, ENDOTÉLIO E COAGULAÇÃO: COMPREENDA A INTERAÇÃO

Simone Cristina Soares Brandão, MD, PhD, Emmanuelle Tenório
Albuquerque Godoi Berenguer de Barros e Silva, MD, PhD, Júlia de
Oliveira Xavier Ramos, Leila Maria Magalhães Pessoa de Melo, MD, PhD,
Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho, MD, PhD

ISBN 978-65-00-02690-0

Recife: 2020