

art. 04

Abordagem clínica da COVID-19



Dr. Alberto Chebabo
Infectologista
Gerente de Relacionamento
Médico – Dasa/RJ



Dra. Lígia Camera Pierrotti
Médica Infectologista – Dasa/SP

Abordagem clínica da COVID-19

Dr. Alberto Chebabo
Dra. Lígia Camera Pierrotti

No final de dezembro de 2019, autoridades de saúde de Hubei comunicaram ao Centro de Controle de Doenças da China a presença de um surto de pneumonia de etiologia desconhecida na cidade de Wuhan, na China. No início de janeiro de 2020 foi identificado um novo tipo de coronavírus, o SARS-CoV-2, como sendo o agente etiológico dessas pneumonias, denominada COVID-19. Em 30 de janeiro de 2020, com a evolução da epidemia na China e em outros países, a Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou Emergência de Saúde Pública Internacional. Passados cinco meses, o mundo vive a pior pandemia de sua história recente, com milhares de mortos em todos os continentes.

O SARS-CoV-2 tem alta capacidade de transmissão, fazendo com que a epidemia dobre de tamanho a cada 2 ou 3 dias. É capaz de provocar uma síndrome respiratória aguda com um amplo espectro de apresentação clínica, variando desde quadros leves, oligossintomáticos em 80% dos casos, à insuficiência respiratória grave entre 5% e 10% dos pacientes. Quadros assintomáticos ocorrem e facilitam a transmissão do vírus na comunidade.

A taxa de letalidade varia de acordo com a presença de fatores de risco, como idade e presença de comorbidades. As figuras 1 e 2 apresentam os grupos de maior risco e sua letalidade, segundo dados de um estudo chinês que avaliou mais de 40 mil casos.

"Pacientes com mais de 65 anos, cardiopatas, pneumopatas, imunodeprimidos e diabéticos têm maior risco de morrer. Esses grupos se repetem nos demais países afetados, porém com o acréscimo da obesidade entre os fatores de risco reconhecidos. A taxa de letalidade total varia entre 2% e 7% na dependência do grupo estudado e de fatores como subnotificação dos casos leves e moderados."

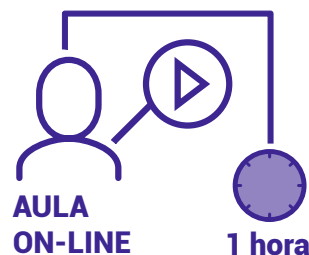


Tabela 1: Distribuição da mortalidade de acordo com a idade dos pacientes com COVID-19.

IDADE	CASOS CONFIRMADOS (N%)	ÓBITOS (N%)	TAXA MORTALIDADE (%)
0 - 9	416 (0,9)	-	-
10 - 19	549 (1,2)	1 (0,1)	0,2
20 - 29	3.619 (8,1)	7 (0,7)	0,2
30 - 39	7.600 (17,0)	18 (1,8)	0,2
40 - 49	8.571 (19,2)	38 (3,7)	0,4
50 - 59	10.008 (22,4)	130 (12,7)	1,3
60 - 69	8.583 (19,2)	309 (30,2)	8,0
70 - 79	3.918 (9,8)	312 (30,5)	8,0
≤ 80	1.408 (3,2)	208 (20,3)	14,8
Total	44.672	1.023	2,3

Tabela 2: Distribuição da mortalidade de acordo com comorbidade nos pacientes com COVID-19.

CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES COVID-19	CASOS CONFIRMADOS (N%)	ÓBITOS (N%)	TAXA MORTALIDADE (%)
Comorbidades			
Hipertensão	2.683 (12,8)	161 (39,7)	6,0
Diabetes	1.102 (5,3)	80 (19,7)	7,3
Doença cardiovascular	873 (4,2)	92 (22,7)	10,5
Doença respiratória crônica	511 (2,4)	32 (7,9)	6,3
Câncer	107 (0,5)	6 (1,5)	5,6
Sem comorbidades	15.536 (74,0)	133 (32,8)	0,9
Sem dados	23.690 (53,0)	617 (60,3)	2,6
Gravidade da doença			
Leve	36.160 (80,9)	-	-
Grave	6.168 (13,8)	-	-
Muito grave	2.087 (4,7)	1.023 (100)	
Sem dados	257 (0,6)	-	-

Ref.: China CDC Weekly, vol. 2, nº. 8. February 14th, 2020.

O quadro clínico inicial se apresenta como uma síndrome gripal, sendo febre e tosse os sintomas mais comumente relatados. Em 80% dos casos, esses sintomas evoluem por 10 a 14 dias, e o paciente se recupera sem necessidade de internação hospitalar. Há uma variabilidade grande de sintomas. Entre os comumente relatados estão fadiga, odinofagia, cefaleia, mialgia, anosmia e ageusia. Pacientes com formas mais graves da infecção apresentam dispneia e podem evoluir para quadro de insuficiência respiratória. Relatos de quadros atípicos com dor abdominal, inclusive mimetizando abdome agudo, são ocasionados por adenite mesentérica.

O Reino Unido e os EUA relatam casos de Síndromes de Kawasaki em crianças e de Choque Tóxico em adolescentes relacionados à COVID-19.

No quadro 1, são apresentados os sintomas mais comumente relatados em alguns estudos clínicos.

Nos casos graves, que correspondem de 5% a 10% dos casos, os quadros dos pacientes evoluem com sinais de acometimento pulmonar, com tosse e dispneia após o quadro inicial de síndrome gripal.

A mediana de alteração radiológica após o início dos sintomas foi de cinco dias. Para admissão em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), de 9,5 dias, com 67% dos pacientes evoluindo para Síndrome de Angústia Respiratória Aguda (SARA), 29% com insuficiência renal, 23% com injúria cardíaca e 29% com disfunção hepática. Em 71% dos casos, foi necessário o uso de ventilação mecânica, e em 17% foi indicada a hemodiálise. A letalidade no grupo de pacientes na UTI foi de 61,8%. Outro relato em Nova York, EUA, mostrou letalidade de 80% em pacientes que necessitam de ventilação mecânica.

O desenvolvimento de pneumonia e insuficiência respiratória grave na COVID-19 está relacionado, segundo alguns autores, à resposta inflamatória exacerbada, designada como Síndrome de Ativação Macrofágica ou tempestade de citocinas. Nesses pacientes, há aumento nos níveis de Interleucina-6 (IL-6) e Interleucina-1 (IL-1), além de outros marcadores inflamatórios, como proteína C reativa e ferritina. A Síndrome de Ativação Macrofágica da COVID-19 é compartimentalizada apenas no pulmão, levando à SARA. Além disso, esse quadro de hiperinflamação leva a um estado de intensa ativação fibrinolítica secundária, com elevação do D-dímero e extensa microtrombólise pulmonar.

SINTOMAS MAIS COMUNS	SINTOMAS MENOS COMUNS
FEBRE > 37,8 °C	Anorexia
TOSSE	Escarro
DISPNEIA	Odinofagia
MIALGIA	Confusão e tonturas
FADIGA	Cefaleia
	Diarreia
	Náusea/vômito
	Congestão conjuntival
	Anosmia e ageusia

Quadro 1: Sintomas mais comumente relatados na COVID-19.

ESTRATIFICAÇÃO DOS PACIENTES COM COVID-19

Os pacientes devem ser divididos pela presença de sintomas do trato respiratório superior, como tosse, coriza ou dor de garganta, ou pelo acometimento do trato respiratório inferior, com frequência respiratória maior que 22 incursões por minuto (IRPM) ou saturação O_2 inferior a 92%, além da classificação pelos fatores de risco para complicação: alterações no trato respiratório inferior e/ou presença das comorbidades associadas à maior mortalidade. Todos os pacientes com acometimento do trato respiratório inferior devem ser internados para que seja iniciada a suplementação do O_2 .

O diagnóstico inclui a gasometria arterial, hemograma, proteína C reativa, glicemia, ureia, creatinina, bilirrubina total e frações, troponina, D-dímero, LDH e coagulograma. Tanto a radiografia como preferencialmente a tomografia de tórax são recomendadas para pacientes com alterações na saturação de O_2 ou frequência respiratória elevada. Na fase aguda da COVID-19, o RT-PCR deve ser realizado entre o terceiro e o sétimo dias após o início dos sintomas, quando apresenta maior positividade. O painel respiratório para pesquisa de outros patógenos, como Influenza ou bactérias atípicas, também deve ser realizado.

Pacientes com $qSOFA=1$, $SatO_2 < 92\%$ e acometimento pulmonar extenso em exames de imagem devem ser encaminhados para unidade de internação. Os critérios para internação em UTI são $qSOFA=1$ e $SatO_2 < 92\%$, insuficiência respiratória aguda com necessidade de ventilação mecânica invasiva e necessidade de suplementação de O_2 acima de 2 litros/minuto para manter a saturação $> 92\%$, hipotensão arterial, frequência respiratória acima de 30 IRPM persistente e rebaixamento do nível de consciência. No quadro 2 estão os critérios utilizados para o cálculo do $qSOFA$.

Frequência respiratória > 22 IRPM	1 ponto
Pressão arterial sistólica < 100 mmHg	1 ponto
Alteração do nível de consciência	1 ponto

Quadro 2: Critérios utilizados para o cálculo do $qSOFA$.

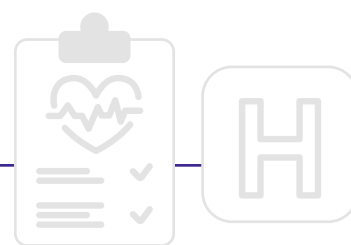
"No atendimento inicial, os pacientes com COVID-19 devem ser avaliados quanto aos sintomas respiratórios e a presença de fatores de risco para doença grave. Todos os pacientes com acometimento do trato respiratório inferior devem ser internados para que seja iniciada a suplementação do O_2 ."

"A presença de leucolinfopenia, TGP, troponina, D-dímero, LDH ou ferritina alterados são preditores de doença grave, risco de morte e exigência de internação e monitoramento estrito."



TRATAMENTO

O tratamento da COVID-19 é baseado no conhecimento atual da doença e tem sido atualizado à medida que surgem novos dados clínicos.



AMBULATORIAL

Quando o paciente não apresenta sinais de gravidade da doença, o tratamento de caso suspeito ou confirmado é preferencialmente ambulatorial, com monitoramento dos sintomas e dos sinais de alerta. A orientação deve ser procurar atendimento hospitalar em caso, ou piora, de falta de ar, hipotensão, tontura ou confusão mental. O paciente pode ser orientado a monitorar sua saturação de oxigênio usando um oxímetro de pulso em casa, como informação adicional de sua condição clínica. O tratamento sintomático inclui antipiréticos e analgésicos para dores musculares, cefaleia e hidratação oral. Tanto a suspensão quanto a manutenção das medicações de uso crônico devem ser avaliadas pelo médico, não devendo o paciente interromper o uso de qualquer medicação sem orientação médica apropriada.

INTRA-HOSPITALAR

Pacientes com suspeita ou confirmação da COVID-19 e sinais de gravidade da doença devem ser hospitalizados para avaliação de disfunções orgânicas, como alterações renais, cardíacas e hematológicas, além da pneumonia e tratamento. Todos os pacientes hospitalizados devem receber profilaxia farmacológica para tromboembolismo, considerando o potencial de complicações tromboembólicas da doença.

Suporte ventilatório: o tratamento com O₂ nasal deve ser iniciado em todos aqueles com alterações na SatO₂, com o objetivo de manter este parâmetro acima de 90% em adultos. A suplementação de oxigênio pode ser realizada por cateter nasal, máscara com reservatório, oxigenioterapia nasal de alto fluxo ou ventilação mecânica. A intubação deve ser indicada para pacientes que não respondem à suplementação de O₂ por cateter, máscara ou para aqueles que mantêm sinais de insuficiência respiratória após oxigenioterapia nasal de alto fluxo por duas horas.

A intubação orotraqueal deve utilizar técnica de sequência rápida e ser realizada por equipe experiente e paramentada com os equipamentos de proteção individual, dado o alto risco de contaminação dos profissionais envolvidos no procedimento. O ideal é usar videolaringoscópio e tubo clampeado até a conexão do respirador, que deve ter o gás expirado submetido à filtragem. Pacientes com broncoespasmo podem utilizar broncodilatadores anticolinérgicos, e eventos de febre devem ser controlados com dipirona ou paracetamol.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Diante da gravidade apresentada por pacientes internados e da alta letalidade na UTI, vários medicamentos têm sido propostos para o tratamento específico da COVID-19. Porém, até o momento, nenhuma das terapias mostrou eficácia comprovada, e para a maioria das propostas as evidências de benefício são de baixa qualidade. Até que se tenham resultados de ensaios clínicos randomizados placebo-controlados comprovando ou não a eficácia dessas drogas, recomenda-se que as terapias específicas contra a COVID-19 sejam prescritas dentro de estudos clínicos.

Dentre as várias terapias que vêm sendo estudadas, destacam-se a hidroxicloroquina ou cloroquina, lopinavir-ritonavir, o remdesivir, plasma de convalescente, inibidores da interleucina IL-6 e IL-1 e metilprednisolona. O uso dessas drogas, muitas vezes, é recomendado para pacientes com doenças graves, internados em unidades de terapia intensiva. Para pacientes graves com sinais da síndrome de tempestade de citocinas, o uso de inibidores da IL-6 tem se mostrado benéfico em relatos de casos. O uso da metilprednisolona tem sido indicado para pacientes com manutenção do quadro de insuficiência respiratória na fase mais avançada da doença, com processo inflamatório pulmonar em progressão.





REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da COVID-19. Versão 3. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde/Ministério da Saúde. Brasília, 17 de abril de 2020
2. Huag C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
3. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; [doi:10.1001/jama.2020.1585](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585)
4. China CDC. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China, 2020. *CDC Weekly*; Vol2:Nºx
5. Dias VMCH, Carneiro M, Vidal CFL, Corrado MFDB, Brandão D et al. Orientações sobre Diagnóstico, Tratamento e Isolamento de Pacientes com COVID-19. *J Infect Control*. 2020;9(2):ISSN 2316-5324
6. Yang X, Yu Y, Shu H, Xia J, Liu H et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020; [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
7. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersal RS et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;305: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30630-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30630-9)
8. Panigrahy D, Gilligan MM, Huang S, Gartung A, Cortés-Puch I et al. Inflammation resolution: a dual-pronged approach to averting cytokine storms in COVID-19? *Cancer and Metastasis Rev*. 2020; <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09889-4>
9. 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. *Autoimmunity Rev*. 2020;19: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537>
10. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 7. [https://doi: 10.1056/NEJMoa2012410](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012410) .
11. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 7;382(19):1787-1799. [https://doi: 10.1056/NEJMoa2001282](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282).
12. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Apr 13. [https://doi:10.1001/jama.2020.6019](https://doi.org/10.1001/jama.2020.6019).
13. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 10.
14. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) – China, 2020. *China CDC Weekly*, Vol 2., No. 8. February 14, 2020.