



COVID-19

INFORMAÇÃO E
CUIDADO PARA
SUPERAR A CRISE



COVID-19: informação e cuidado para superar a crise.

Coordenação do projeto, Revisão e Edição da obra:

Profa. Dra. Fabiana Brandão

Capa:

Bruno Moreno M. Gomes

Ilustrações científicas:

Profa. Dra. Fabiana Brandão

Estudantes:

Adriane Torquati

Ayllana Fernandes

Beatriz Monferrari Martins

Bruno Moreno M. Gomes

Caroline Pereira de Araújo

Gabriel de Melo Amaral

Guilherme Trindade

Jefferson Brendon

Lis Shadday da Silva

Louise Mendes J. O. Silva

Docentes e profissionais da área da saúde:

Profa. Dra. Alessandra R.E.O. Xavier

Profa. Dra. Helaine Capucho

Profa. Dra. Izabel Silva

Ma. Samyra M.C. Caxito

Ms. Victor de Paula.

C873

COVID-19 : informação e cuidado para superar a crise [recurso eletrônico] / coordenação Fabiana Brandão. – Brasília : Universidade de Brasília, 2020.
237 p : il.

Inclui bibliografia.

Modo de acesso: World Wide Web.

ISBN 978-65-86503-12-8 (e-book).

1. COVID-19. 2. Coronavírus. 3. Pandemia. I. Brandão, Fabiana (coord.).

CDU 616.98:578.834

Apresentação

Olá,

Primeiramente, é um prazer ter você como leitor desta obra, espero que vocês deleitem nesta leitura!

Antes de começar a ler este livro, permita-me contar um pouco sobre este projeto.

Este E-book nasceu a partir da colaboração entre professores e estudantes voluntários da área de saúde da Universidade de Brasília (UnB) e outras instituições colaboradoras. O projeto do **E-book “COVID-19: informação e cuidado para superar a crise”** foi aprovado no Edital DEX/DPI Chamada Prospectiva de Propostas de Projetos e Ações de Pesquisa, Inovação e Extensão para o combate à COVID-19/ 2020 da UnB.

Portanto, este E-book é produto de um projeto de extensão universitária¹, que tem por finalidade compartilhar saberes científicos com a população; porém, empregando uma linguagem popular. A ideia norteadora deste projeto foi tornar a linguagem científica e acadêmica, acessível à população como um todo. A ciência é patrimônio da humanidade e entendê-la é dever das mentes inquietas, curiosas, que buscam formas de lidar com os problemas presentes e futuros.

Essa obra foi baseada nas mais recentes evidências científicas sobre a pandemia que assola o Brasil e o mundo, a COVID-19. Na atualidade, esse tema vem sendo explorado intensamente. Contudo, muito se observa acerca das falácias e mitos, e deparamos com a população perdida entre tantos fatos e pseudociência por trás destes. Assim, os estudantes que participaram na criação desta obra, contam com um espírito altruísta, juntamente com seus professores, somando forças para informar a quem desejar “beber” desta fonte de informações seguras.

O zelo e carinho na elaboração deste E-book foi tamanho, que até mesmo um capítulo dedicado as crianças foi cuidadosamente preparado, o **Capítulo 8 - Cientista Mirim**. O último capítulo deste livro foi criado pensando em trazer a ciência na linguagem de crianças a partir de 8 anos. Parece loucura ensinar uma criança assuntos como Imunologia, Biologia Molecular, Microbiologia?

Faça um *tour* pelo nosso capítulo “Cientista Mirim” e comprove o quanto as crianças são capazes de entender a ciência de forma lúdica e ao mesmo tempo profunda. Desafio você a ler para seu filho e nos enviar um *feedback*!

A melhor forma de entender sobre um assunto é estudando sobre. Todavia, cuidado! Nem tudo que se propaga em redes sociais e aplicativos de mensagens, é verdadeiro. Na verdade,

¹ Extensão universitária: <https://www.ufrb.edu.br/proext/o-que-e-extensao-universitaria>

estudos mostram que a maioria das “notícias” ou “informações” divulgadas nos App de mensagens, são fakes. Neste E-book, no entanto, os autores foram cuidadosos em estudar e checar cada informação contida aqui.

Agradecimentos

Agradeço a DEUS por inserir em nós este plano e nos capacitar para executá-lo com excelência.

Agradeço, imensuravelmente, aos estudantes: Adriane Torquati, Ayllana Fernandes, Beatriz Monferrari Martins, Bruno Moreno M. Gomes, Caroline Pereira de Araújo, Gabriel de Melo Amaral, Guilherme Trindade, Jefferson Brendon , Lis Shadday da Silva e Louise Mendes que, voluntariamente, se empenharam e deram o melhor de si para levar informação e ciência à população.

Agradeço, imensuravelmente, aos nobres colegas professores e profissionais da saúde: Dra. Alessandra Xavier, Dra. Helaine Capucho, Dra. Izabel Silva, Ma. Samyra Caxito e Ms. Victor de Paula que, voluntariamente, se prontificaram e aceitaram o convite para orientar os capítulos desta obra, conforme a expertise de cada um.

Agradeço, de modo carinhoso, a você que decidiu dedicar um tempo e aprender com este livro. Esperamos superar suas expectativas e desmistificar a ciência.

Fabiana Brandão.

Sobre os autores



Fabiana Brandão Alves Silva.

Professora Adjunto do Departamento de Farmácia, área de Análises Clínicas, Faculdade de Saúde - Universidade de Brasília - UnB.

Servidora pública Federal.

Membro do programa de pós-graduação em Medicina Tropical da UnB. Membro do comitê científico da Associação de Biomédicos do Distrito Federal.

Possui graduação em Biomedicina (Bacharelado) pelas Faculdades Unidas do Norte de Minas (2009). Possui **mestrado em Biologia Molecular** pela Universidade de Brasília (2010 - 2012) com ênfase em mecanismos de regulação gênica no protozoário *Trypanosoma cruzi*.

Possui **Doutorado em Biologia Molecular** pela Universidade de Brasília (2012 - 2016), com período de estudos de um ano na DUKE University - USA (2015-2016), onde se especializou em estudos sobre mecanismos de Virulência e Regulação Epigenética, Plasticidade Fenotípica de patógenos humanos como estratégia de virulência.

Possui **Pós-doutorado** pela Universidade de Brasília (2017- 2018), com foco em estudos sobre mecanismos de patogenicidade de fungos negros e da interação patógeno-hospedeiro.

Tem experiência nas áreas de **Biologia Molecular, Epigenética, Microbiologia Clínica, Parasitologia Clínica, Doenças Infecciosas e Métodos de Diagnóstico.**

A professora/pesquisadora desenvolve projetos de pesquisas nos campos:

- Doenças Infecciosas,
- Mecanismos Epigenéticos relacionados ao desenvolvimento de doenças,
- Mecanismos da interação patógeno-hospedeiro,
- Pesquisas de novas Abordagens terapêuticas.

A doutora Fabiana Brandão é apaixonada pela ciência e pela docência.



Helaine Carneiro Capucho

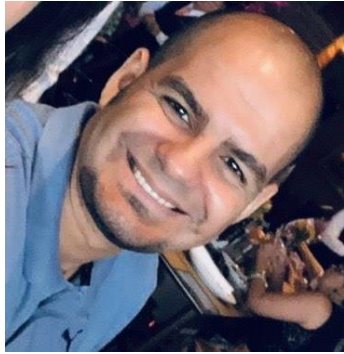
Professora Adjunta do Departamento de Farmácia, área de Gestão e Cuidado Farmacêutico, Faculdade de Saúde - Universidade de Brasília - UnB.

Servidora pública Federal.

Professora voluntária do programa de pós-graduação em Ciências da Saúde da UnB. Membro do Grupo de Interesse Especial sobre Erros de Medicação da Sociedade Internacional de Farmacovigilância (ISoP). Membro do Grupo de Trabalho sobre Farmácia Hospitalar do Conselho Federal de Farmácia. Editora Científica do site Farmácia Update. Membro do Núcleo de Avaliações de Tecnologias em Saúde da UnB.

Possui graduação em Farmácia e Farmácia Industrial pela Universidade Federal de Ouro Preto (2004). Possui mestrado em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (2007).

Possui Doutorado em Ciências pela Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (2012). É especialista em Farmácia Hospitalar e Farmácia Clínica pela Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde. Tem MBA em Marketing pela Fundação para Pesquisa e Desenvolvimento da Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.



Victor de Paula.

Doutorando em Microbiologia pela UnB (2019). Mestre em Educação pela UCB (2016). Especialista em Gestão de Sala de Aula em Nível Superior pelo UNIDESC (2011) e em Análises Clínicas pelo Centro Universitário UNIEURO (2008). Bacharel em Biomedicina - CRBM 3075 pelo Centro Universitário de Brasília - UniCEUB (2007). Atualmente é professor tempo integral da área da saúde, responsável pelas disciplinas de Microbiologia geral e clínica, Imunologia, Biologia Celular e Molecular, TCC e Metodologia da Ciência dos cursos de Enfermagem, Farmácia, Fisioterapia e Nutrição. É coordenador do curso de Farmácia, do Núcleo de Extensão - NEXT do UNIDESC e do curso de especialização em Análises Clínicas na mesma instituição. É membro da Comissão Própria de Avaliação (CPA), como representante do corpo docente. É

membro integrante da Coordenação do Núcleo de Inovação e Aprendizagem (NINA). Foi Microbiologista do Laboratório do Hospital Maria Auxiliadora - HMA e Responsável Técnico do laboratório (RT) substituto (2013) e Microbiologista do Hospital Regional de Santa Maria - HRSM pela empresa Biofast (2011). Tem experiência na área de Microbiologia, com ênfase em Microbiologia Clínica (Bacteriologia) e Imunologia. Na área de Educação, a ênfase de sua experiência é em Gestão acadêmica e administrativa de Instituições de Educação Superior privada.



Samyra Mara Coelho Caxito.

Enfermeira. Bacharel em Enfermagem pela Faculdade Santo Agostinho de Montes Claros/MG (2011). Mestre em Patologia Molecular pelo Programa de Pós graduação em Patologia Molecular da Universidade de Brasília - UNB (2017) e Especialista em Gestão em Saúde pela Universidade Federal de São João del-Rei - UFSJ (2018). Possui experiência profissional em docência, pelas instituições de ensino UNIP e IFAR, e em ambiente hospitalar. Atualmente, exerce atividade laboral na empresa AMIL/UHG, realizando gerenciamento de casos clínicos com foco voltado para a medicina baseada em evidência, e no Instituto de Gestão Estratégica de Saúde do Distrito Federal (IGES-DF), prestando assistência de enfermagem na saúde pública.



Alessandra Rejane EO Xavier.

Professora efetiva do Departamento de Fisiopatologia, Área de Microbiologia, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – Universidade Estadual de Montes Claros- Minas Gerais. Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual de Goiás (1996), doutorado em Biologia Molecular pela Universidade de Brasília (2006) e pós-doutorado em Ciências Agrárias pela Universidade Federal de Minas Gerais (2015) com foco na identificação genética de *Corynebacterium pseudotuberculosis*. Como bióloga atuou no Controle de Qualidade Microbiológico da Novo Nordisk Produção Farmacêutica do Brasil. Tem experiência internacional (Dinamarca, Suíça, USA) na área de Microbiologia, com ênfase em Microbiologia Aplicada à Indústria Farmacêutica, atuando principalmente nos seguintes temas: Validação de Métodos Analíticos Microbiológicos, Escrita de Procedimentos

Operacionais Padrão, Ministração de Treinamentos em métodos analíticos microbiológicos, Qualificação de equipamentos de laboratório e Identificação de Micro-organismos por métodos tradicionais e rápidos. Possui experiência em docência no ensino superior (em metodologias tradicionais e ativas dentre as quais aprendizagem baseada em problemas), atuando principalmente em ensino e pesquisa nas áreas de Microbiologia, Parasitologia e

Biologia Molecular. Já foi membro do comitê de validação na Novo Nordisk, bem como diretora de pesquisa e membro do comitê de ética em pesquisa nas Faculdades Unidas do Norte de Minas. Foi coordenadora do laboratório de ensino de Microbiologia da Unimontes (2015 a 2017). Desde 2007 atua como docente do curso de graduação em Medicina na Universidade Estadual de Montes Claros. A partir de 2011 tornou-se membro do corpo docente permanente do Mestrado e Doutorado em Biotecnologia Unimontes onde além de orientar estudantes participa como professora das disciplinas: Biologia Molecular, Microbiologia Industrial, Qualidade no Segmento Biotecnológico e Tecnologia de Produção de Proteínas Recombinantes. Foi editora chefe da Revista Unimontes Científica (2017-2018). Participou da Diretoria do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS) da Unimontes sendo responsável pela supervisão dos laboratórios de ensino deste centro (CCBS) e implantação de Ferramentas da Qualidade no CCBS (5S/Lean/PDCA) (2015 a 2017). Conselheira do Conselho Universitário da Unimontes (CONSU) desde 2018.



Izabel Cristina Rodrigues da Silva

Professora Adjunta da Universidade de Brasília, curso de Farmácia, núcleo de Análises Clínicas. Possui graduação em Biomedicina pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (2000), mestrado em Ciências (Fisiopatologia Experimental) pela Universidade de São Paulo (2004) e Doutorado em Patologia Molecular pela Universidade de Brasília (2010). Especialista em Saúde Coletiva com Ênfase em Vigilância Sanitária (PUC-GO, 2012). Atualmente é graduanda do Curso de Química (UNIP). Tem experiência nas áreas de: Genética Humana e Médica e Bioestatística; Vigilância Sanitária. Atua em projetos envolvendo polimorfismos genéticos, aspectos de Vigilância Sanitária e estudos não clínicos (testes de novos produtos em cultura de células e animais). Site do grupo de pesquisa: <https://www.patomolfce.com>



Lis Shadday.

Graduanda de Biomedicina do 6º semestre na Universidade Paulista, campus Brasília.

Estudante de iniciação científica na Universidade de Brasília onde realiza o rastreamento e identificação de fungos patogênicos isolados de fezes de pombos no Distrito Federal, no Laboratório Escola de Análises clínicas da FS-UnB.



Beatriz

Estudante de graduação no 3º semestre de Farmácia, Faculdade de Saúde – Universidade de Brasília – UnB.

Experiência como monitora da disciplina de Biologia Estrutural dos Tecidos (2019) e no Projeto Saúde Integral – UnB (2019). Estagiária no Laboratório de Microbiologia Clínica – Uleg/FS – UnB e trabalha com microrganismos patogênicos.



Bruno Moreno.

Estudante graduando o 8º semestre de Biomedicina na Universidade Paulista UNIP-DF com experiência nas áreas de Citopatologia, Anatomia Patológica, Microbiologia e cursando o último período em Técnico em Necropsia.

Estagiário no Laboratório de Microbiologia Clínica na Uleg/FS - UnB pesquisando fungos patogênicos e, atualmente, em estágio relacionado a COVID-19.



Adriane Torquati

Estudante de Biomedicina na Universidade Paulista (UNIP) graduando o 6º período (2018), atualmente aluna de iniciação científica da Universidade Paulista (2019), com o projeto voltado para avaliação fitoquímica de plantas medicinais nativas do cerrado brasileiro e América do Norte (Barbatimão e Hamamelis), e seus benefícios farmacológicos, e com o projeto: Rastreamento e Identificação de leveduras patogênicas isoladas em fezes de pombos (Columba livia) no Distrito Federal - UnB (Universidade de Brasília)



Guilherme G. Trindade.

Graduado em Farmácia pela Universidade Paulista (UNIP). Possui experiência como Professor em nível profissionalizante, assistência farmacêutica, e também farmácia hospitalar. Já foi estagiário da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) no setor de coordenação da Farmacopéia Brasileira. Atualmente se dedica a pesquisa e publicação, investigando viroses, e também responsável pela criação do conteúdo de cursos online voltados para a área da farmácia.



Caroline Pereira de Araújo

Acadêmica em Biomedicina na Universidade Paulista (UNIP), graduando o 6º período (2018).

Integrante atual do grupo de pesquisa em uma linha de estudo epigenética/ fungos patogênicos no ambiente - Universidade de Brasília (UNB) e aluna de Iniciação Científica (PIBIC) na Universidade de Brasília, com o projeto: Rastreamento e identificação de fungos patogênicos isolados de fezes de pombos no Distrito Federal (2019) no Laboratório de Microbiologia e Imunologia Clínica na Uleg/FS - UnB.



Ayllana Fernandes

Estudante graduanda do 2º semestre de Farmácia, Faculdade de Saúde – Universidade de Brasília – UnB.

Experiência como monitora da disciplina de Elementos de Anatomia. Estagiária no Laboratório de Microbiologia Clínica – Uleg/FS – UnB e trabalha com microrganismos patogênicos.



Jefferson Brendon

Estudante de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Biologia Microbiana – Universidade de Brasília – UnB.

Graduado em Biomedicina (Bacharelado) pela Universidade Paulista (UNIP) (2015-2019) com trabalho de conclusão voltado para a área de microbiologia.

Possui experiência nas áreas de Análises Clínicas pelo Laboratório Escola de Biomedicina da UNIP; em testagem e identificação de infecções sexualmente transmissíveis; em microbiologia clínica e Parasitologia. Atuou como estagiário no setor de Microbiologia da empresa Diagnósticos da

América SA - DASA.

Atualmente trabalha com pesquisa voltada para as áreas de:

- Microrganismos endofíticos;
- Potencial biotecnológico e industrial de leveduras endofíticas;
- Parasitologia;
- Elaboração de textos científicos relacionados ao SARS-CoV-2 e a COVID-19.



Gabriel de melo Amaral

Estudante graduando do 8º semestre de farmácia, centro universitário de desenvolvimento do centro oeste (UNIDESC), participante do grupo de pesquisa GEPNOTEC.



Louise Mendes J. O. Silva

Graduanda do 10º semestre em Farmácia na Faculdade de Ciências da Saúde/FS - Universidade de Brasília.

Trabalho de conclusão de curso em neurofisiologia com neurotoxinas voltadas à epilepsia. Iniciação Científica (PIBIC 2019/2020) com *Candida* sp. e *Lactobacillus* sp. focado na morfologia e novas abordagens terapêuticas para candidíase no Laboratório de Microbiologia e Imunologia Clínica na Uleg/FS. Estagiária no setor de Microbiologia no Laboratório Sabin.

Índice

Sumário

Capítulo 1: <i>Let's talk a little about Science!</i>	21
<i>Ciência: como entendê-la?</i>	22
<i>O cientista é alguém que se reinventa e supera.</i>	27
Capítulo 2: <i>Vírus: o que são e como causam doenças.</i>	32
<i>Uma breve história sobre evolução!</i>	33
<i>O que são “germes”?</i>	37
<i>Afinal, o que são vírus?</i>	39
<i>E o novo coronavírus?</i>	47
<i>Como o novo coronavírus infecta as células?</i>	49
<i>“A chave e a fechadura”</i>	49
<i>COVID-19: uma doença complexa!</i>	51
<i>COVID-19 no Brasil e no mundo.</i>	55
Capítulo 3: <i>Coronavírus em animais</i>	60
<i>Poderia o SARS-CoV-2 infectar animais domésticos?</i>	61
Capítulo 4: <i>Dos medicamentos às vacinas: o que descobrimos até aqui.</i>	67
<i>Vamos falar sobre Medicamentos?</i>	68
<i>Estudo pré-clínico Vs. Estudo clínico</i>	69

<i>Aminoquinolonas – Cloroquina e Hidroxicloroquina + Azitromicina (antibiótico) ..</i>	<i>77</i>
<i>Medicamentos Antivirais.....</i>	<i>80</i>
<i>Glicocorticóides</i>	<i>82</i>
<i>Medicamentos Antiparasitários.....</i>	<i>83</i>
<i>Anticorpos Monoclonais.....</i>	<i>85</i>
<i>Plasma Convalescente – seria uma alternativa terapêutica para COVID-19?</i>	<i>87</i>
<i>Vacinas – o que você precisa saber.....</i>	<i>91</i>
<i>Capítulo 5: Vamos falar sobre Diagnóstico.....</i>	<i>97</i>
<i>Uma breve história sobre diagnóstico!.....</i>	<i>98</i>
<i>COVID-19: desvendando o diagnóstico!.....</i>	<i>100</i>
<i>Compreendendo o teste rápido para COVID-19.....</i>	<i>104</i>
<i>Uma “pitadinha” de Biologia Molecular para leigos.....</i>	<i>110</i>
<i>Entendendo a técnica de Biologia Molecular, PCR.....</i>	<i>115</i>
<i>RT-PCR (Real Time – Polymerase Chain Reaction) no diagnóstico da COVID-19</i>	<i>126</i>
<i>Capítulo 6: Cuidando de mim eu cuido de todos!</i>	<i>133</i>
<i>Regras básicas para o novo convívio social.</i>	<i>134</i>
<i>Começando pelas mãos, vamos aprender a higienizar da maneira correta e vamos dar umas dicas para manter as mãos limpas!</i>	<i>135</i>
<i>Lavagem das mãos Infantil.....</i>	<i>137</i>
<i>Por que o sabão e o álcool são tão eficientes contra o coronavírus?.....</i>	<i>137</i>

<i>Para mais Informações.....</i>	139
<i>Vamos conversar um pouco sobre as máscaras agora? Qual máscara eu devo usar? Essa máscara N95 é a única que protege de verdade?</i>	139
<i>Então, qual máscara eu devo usar?.....</i>	141
<i>Como devo higienizar minha máscara?</i>	144
<i>Para saber mais informações sobre o uso e os cuidados com sua máscara:</i>	144
<i>Por que é recomendado cobrir a boca com o braço ao tossir e espirrar?</i>	145
<i>Aqui vão dois vídeos que podem te ajudar a entender essa questão</i>	145
<i>Está apresentando sintomas da COVID-19? Não entre em pânico, avalie sua situação antes de qualquer situação.</i>	145
<i>É gestante e está preocupada com seu bebê?.....</i>	146
<i>Sou gestante ou lactante, meu bebê está seguro?</i>	149
<i>Mais informações sobre a COVID-19 na gestação:.....</i>	150
<i>Como manter seus filhos seguros durante a pandemia?.....</i>	150
<i>Quais canais de atendimento sobre o coronavírus estão disponíveis?.....</i>	151
<i>Capítulo 7: Mitos e Verdades sobre o SARS-CoV-2 e a COVID-19.</i>	155
<i>1 - De onde vem o nome “Coronavírus”?</i>	156
<i>2 - É verdade que existem vários tipos de Coronavírus (o novo coronavírus)?</i>	156
<i>3- O novo Coronavírus foi criado em laboratório?.....</i>	157
<i>4 - O Coronavírus (SAR-CoV-2) causador da COVID-19 é diferente do SARS?</i>	157
<i>5 - Quem é mais suscetível a desenvolver a forma grave da COVID-19???</i>	158

6 - Pessoas que NÃO estão nos grupos de riscos podem vir a desenvolver Síndromes de insuficiência respiratória quando contraem o Coronavírus?.....	158
7 - É verdade que pessoas do grupo sanguíneo “A” tem maior chances de evoluírem para óbito caso tenham COVID-19?.....	158
7 - É verdade que homens têm maior chance de se infectar e desenvolverem a forma grave da COVID-19 quando comparado com as mulheres?.....	159
8 - É verdade que fumantes apresentam maiores chances de desenvolverem a COVID-19 na sua forma grave?	160
9 - Crianças podem pegar o Coronavírus e evoluírem para o quadro grave da doença?	161
10 - O que é a síndrome inflamatória multissistêmica em crianças (MIS-C) e quem está mais suscetível?.....	162
11 - Após a infecção pelo Coronavírus, quanto tempo demora para o aparecimento dos sintomas?.....	163
12 - Pacientes assintomáticos podem transmitir o novo Coronavírus ?	164
13 - Quais são os sintomas da COVID-19?.....	165
14 - Perda de paladar e/ou perda de olfato podem ser sintomas da COVID-19?	165
15 - Os sintomas dos adultos infectados com o coronavírus são diferentes dos apresentados pelas crianças?.....	165
16 - Como o Coronavírus se espalha?.....	166
17 - Posso ser contaminado com o Coronavírus após consumir alimentos infectados com esse vírus?.....	167

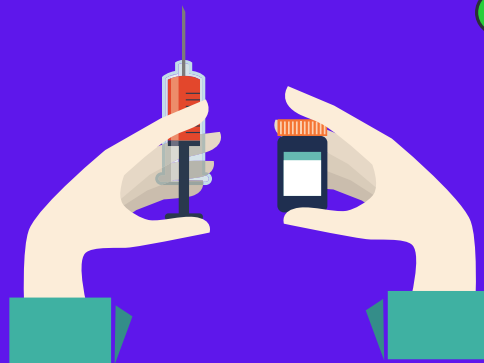
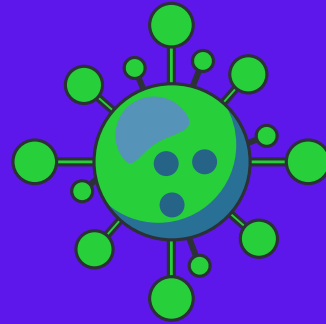
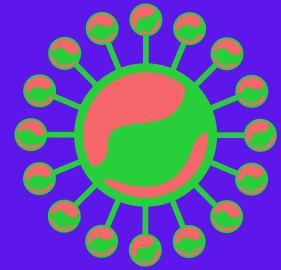
18 - Mosquitos, como o <i>Aedes aegypti</i> (mosquito da dengue), pode transmitir o Coronavírus através da picada?.....	168
19 - Posso pegar Coronavírus através de correspondências do correio, como embalagens, caixas e outros?.....	169
20 - O Coronavírus pode sobreviver nas superfícies ?.....	170
21 - Por quanto tempo o Coronavírus pode sobreviver em superfícies plásticas, de aço e papelão?.....	171
22 - É verdade que o Coronavírus pode ser transmitido pelo ar?.....	172
23 - Com o fim do inverno e a chegada do clima quente a taxa de transmissão do Coronavírus irá diminuir?.....	173
24 - É verdade que o novo Coronavírus pode ser transmitido através do sexo?.....	174
25 - É verdade que o novo Coronavírus pode ser transmitido através das fezes?.....	174
26 - Por que devemos usar máscaras, estas realmente protegem?.....	174
27 - Qual a diferença da máscara cirúrgica, máscara comum de tecidos e máscara n95?.....	175
28 - Posso utilizar máscara de tecido de fabricação caseira?.....	176
29 - Quantas máscaras devo ter e de quanto em quanto tempo devo trocar de máscara?.....	177
30 - Quando devo trocar a máscara de tecido e como devo lavá-la após o uso?.....	178
31 - Posso compartilhar a minha máscara?.....	179

32 - Quando, como e aonde devo descartar a máscara após o comprometimento da sua função?	179
33 - As crianças podem usar máscara?	180
34 - Meu filho pode sair com os seus amigos?	180
35 - Crianças podem visitar seus avós?	181
36 - Quais são os sinais que indicam que alguém deve se isolar e quando o auto isolamento pode terminar?	182
38 - Devo continuar cuidando das minhas outras condições médicas no isolamento social ou caso esteja com COVID-19?	183
39 - Eu posso doar sangue?	184
40 - Posso levar o meu cão para passear?	186
41 - Qual o método mais eficaz para higienização das mãos, lavá-las com água e sabão ou usar álcool em gel?	187
42 - Posso utilizar bebidas alcoólicas e ou outros produtos que contenham álcool para a higienização das mão?	188
43 - Posso ingerir/injetar ou tomar banho com desinfetante, água sanitária ou álcool para não contrair o Coronavírus?	189
44 - Posso misturar álcool 70% e gel de cabelo para produzir álcool em gel?	189
45 - Se eu tiver álcool 46° e um 96° consigo obter dessa.....	190
mistura álcool 70%?	190
46 - Qual a diferença entre limpeza e desinfecção?	190
47 - A limpeza é eficaz contra o Coronavírus?	191

48 - O que é limpeza de rotina e com que frequência devo realizá-la?	191
49 - Quais tipos de desinfetantes posso usar para desinfecção do ambiente, de superfícies de móveis, maçanetas, corrimão, interruptores de luz e etc?	192
50 - Posso misturar desinfetantes para ter um melhor efeito na desinfecção de superfícies?	193
51 - As calçadas devem ser desinfetadas?	193
52 - Quanto tempo a memória imunológica contra o SAR-CoV-2 dura?	194
53 - O que é imunidade de rebanho e como ela pode ser atingida?	195
Capítulo dedicado às crianças	200
Capítulo 8: Cientista Mirim	200



*Dos medicamentos às
vacinas: o que
descobrimos até aqui.*



*Autores: Beatriz Monferrari Martins, Louise Mendes
& Dra. Helaine Capucho*

Capítulo 4: Dos medicamentos às vacinas: o que descobrimos até aqui.

"Há verdadeiramente duas coisas diferentes: saber e crer que se sabe. A ciência consiste em saber; em crer que se sabe reside a ignorância."

Hipócrates

Autores: Beatriz Monferrari Martins, Louise Mendes O. Silva & Profa. Dra. Helaine Capucho.

Nota dos autores:

Este capítulo abordará os diferentes tratamentos estudados, com os respectivos desfechos clínicos descobertos até então. Medicamentos como as aminoquinolonas - a conhecida Cloroquina, os antivirais como o Remdesivir, os glicocorticóides - a falada Dexametasona, o antiparasitário Ivermectina e a tecnologia dos anticorpos monoclonais no Tocilizumabe.

Além dos medicamentos, abordará também o plasma convalescente como terapêutica e o caminho e evoluções do estudo das vacinas.

Vamos falar sobre Medicamentos?

Os medicamentos são ótimos aliados no tratamento de diferentes condições que apresentamos, desde uma simples dor de cabeça até uma infecção mais forte. Apelidamos carinhosamente de remédio. Mas você sabia que existe uma diferença logo aí?

Remédio é tudo aquilo que usamos para remediar, do famoso dito popular: “o que não tem remédio, remediado está”. Pois é, remédio pode ser a massagem que você faz para aliviar a dor nas costas, o chá que te acalma nos momentos de estresse, o banho relaxante para o cansaço, a alimentação saudável que você adota. Então o que são os medicamentos? “Medicamentos são produtos especiais elaborados com a finalidade de diagnosticar, prevenir, curar doenças ou aliviar seus sintomas, sendo produzidos com rigoroso controle técnico para atender às especificações determinadas pela Anvisa” (ANVISA, 2020).

Neste capítulo abordaremos sobre os medicamentos e as vacinas em estudo clínico para a COVID-19. No momento, ainda não temos nenhum medicamento com eficácia e segurança comprovada contra o novo coronavírus. O que sabemos é que o isolamento social ainda é a melhor opção contra essa doença, além do uso de máscara e a adequada higiene das mãos!

Em meio a crise sanitária que o mundo e o Brasil enfrentam, muitos questionamentos surgem. Uma dúvida frequente é por que não começar um medicamento do zero? Por que estamos recorrendo a estes que já estão no mercado?

Porque começar a desenvolver um medicamento do “zero”, ou seja, iniciando a pesquisa para encontrar uma molécula com efeito *in vitro* e depois *in vivo* para tratar uma doença, além de ser complicado, levará um tempo longo; para uma doença emergente que mal fomos apresentados, é ainda mais difícil!

Assim como você, estamos sempre descobrindo informações novas e isso dificulta, cada vez mais, a construção de um medicamento inédito. Por que recorrer ao que já conhecemos? Porque, pelo menos, já sabemos alguns “males” e “benefícios” que estes medicamentos em uso podem causar; já os estudamos de diferentes maneiras, mesmo que

ainda para esta nova doença seja necessário mais estudo para garantir segurança e eficácia. Faz-se o uso *off-label*²¹, o uso não descrito em bula, até que se tenha aprovação do uso para a nova doença no Brasil.

Atenção!

O uso *off-label* de medicamentos não é recomendado, apenas com acompanhamento médico, preferencialmente dentro de uma pesquisa clínica (em humanos, *in vivo*) aprovada.

[Quer saber sobre medicamento off-label?](#)

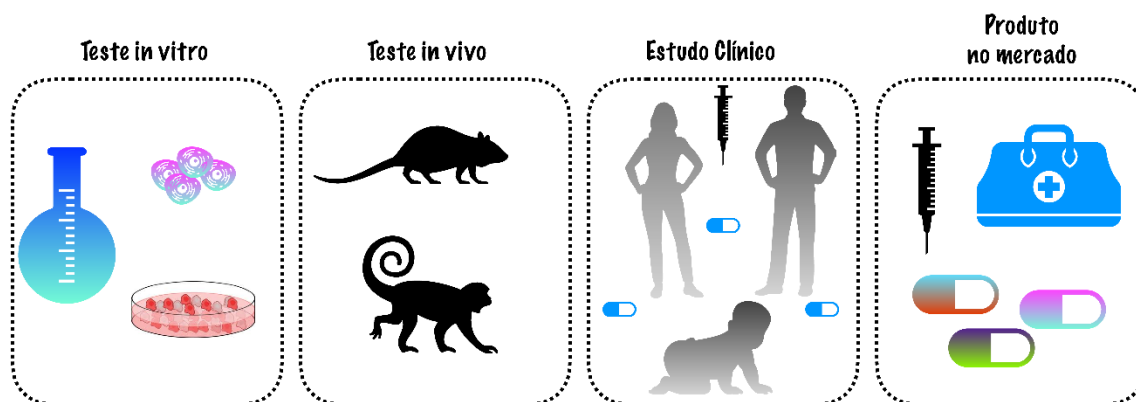
Estudo pré-clínico Vs. Estudo clínico

A pesquisa clínica é quando se inicia testes de algum medicamento, ou vacina, em seres humanos. Este tipo de estudo é classificado em 4 fases: I, II, III e IV. Porém, para se estudar clinicamente um medicamento, é necessário que este já tenha sido aprovado em **testes pré-clínicos**, ou seja, “aspectos de segurança” são avaliados em **testes *in vitro*** (em cultura de células em laboratório, por exemplo) e em **teste *in vivo*** (animais de experimentação antes da aplicação do provável fármaco em seres humanos)²², (**Figura 21**).

²¹ O medicamento chamado off-label é aquele cuja indicação do profissional assistente diverge do que consta na bula.

²² Disponível em: <https://www.fcm.unicamp.br/fcm/cpc-centro-de-pesquisa-clinica/pesquisa-clinica/quais-sao-fases-da-pesquisa-clinica>. Acesso em: 31/07/2020.

Figura 21: Testes pré-clínicos versus Testes Clínicos.



Créditos da ilustração: Brandão, 2020.

Após as etapas de análises de “evidências científicas” (efeito contra algum patógeno, por exemplo) e “segurança” (não mata os animais, por exemplo) nos ensaios pré-clínicos, segue-se para os testes em seres humanos, os famosos ensaios clínicos ou teste clínico.

Os ensaios clínicos visam comparar de maneira objetiva e mais especializada o tratamento, são focados em testar a eficácia terapêutica, segurança e também identificar quais serão os prováveis efeitos adversos. Como já dito são divididos em quatro etapas após os ensaios pré-clínicos, as fases: I, II, III e IV (**Figura 22**).

- Fase I: um grupo reduzido de pessoas saudáveis, cerca de 20 a 100 pessoas. Começa-se a testar as prováveis variações de doses seguras. A toxicidade do medicamento/vacina, ou seja, se a utilização do mesmo afeta outros sistemas no corpo, e também a tolerância, se o composto causa algum desconforto como náuseas, vômitos, sonolência, vertigem. Bem como as suas propriedades farmacocinéticas: a medicação é bem absorvida? Alimentos podem influenciar na absorção? Quanto é eliminado de medicação/vacina de maneira inalterada? Os estudos nesta fase podem ser abertos ou cegos e controlados por placebo.

Você sabia?

Placebo²³: A palavra placebo deriva do latim, do verbo "placere", que significa "agradar".

*"Placebo é qualquer tratamento que não tem ação específica nos sintomas ou doenças do paciente, mas que, de qualquer forma, **pode causar um efeito no paciente.**"*

Há relatos de pessoas que sentiram melhora contra dor, por exemplo, tomando uma pílula de açúcar em lugar do medicamento. A pessoa "acreditou" estar tomando um remédio e disse que sentiu melhora, mas a verdade era um placebo.

O efeito placebo é real e pode atuar como interferente (viés) no estudo. Portanto, o "cegamento" no estudo clínico é muito importante, pois permitirá uma análise mais fidedigna dos dados.

Quer saber mais?

[Cérebro produz resultados similares aos medicamentos devido a Efeito Placebo](#)

- Fase II: quando o medicamento é testado em grupos maiores de 100 a 300 pessoas, com a condição que se objetiva tratar, e em vacinas com os pacientes que estão expostos à doença/patógeno que se pretende imunizar. Nessa etapa é realizada a "prova conceito" onde é determinada, com mais precisão, a eficácia e as doses a serem utilizadas, por exemplo, com medicamentos se serão 2 vezes ao dia uma dose de 30mg, e nas vacinas se serão necessárias uma única dose ou duas doses para imunização completa. O que for determinado nesta fase, será utilizado na fase III. Aqui mais efeitos tóxicos também podem ser encontrados. Ao final dessa fase devemos nos perguntar: há sinais de que o que foi desenvolvido apresenta segurança para população? Gerou menos eventos indesejáveis que a condição preexistente? Houve melhora geral no quadro do paciente? No caso da vacina, gerou algum tipo de anticorpo? Se as perguntas tiverem a resposta adequada, podemos seguir adiante. Geralmente nesta etapa é feito estudo simples-cego com um placebo inerte ou com um medicamento quando há essa possibilidade.
- Fase III: avaliada em milhares de pessoas, em diferentes centros de pesquisa, no país de origem e até em outros países com o mesmo perfil de população-

²³ Disponível em: <http://www.cerebromente.org.br/n09/mente/placebo1.htm>. Acesso em: 02/08/2020.

alvo da fase II. É a fase que precede o pedido de aprovação para comercialização do produto almejado, seja ele vacina ou medicamento, já é formulado como será disponibilizado no mercado, dessa forma pretende-se confirmar os dados coletados sobre segurança e eficácia nas fases I e II. Durante essa fase é importante minimizar o efeito placebo. Importante ressaltar que efeitos que parecem muito promissores nas duas primeiras fases talvez não se tornem tão aparentes quando aplicados em uma população maior. Também nessa fase que efeitos imunológicos geralmente são melhores observados, o que torna uma fase tão importante durante o desenvolvimento de uma vacina. Essa é a fase mais dispendiosa e difícil de ser feita, já que é necessário diversos centros e há um grande volume de dados que precisam ser coletados.

Após a Fase III entram as agências reguladoras. Aqui no Brasil é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que analisará todos os dados obtidos pela pesquisa clínica e ainda poderá exigir outros relatórios técnicos que não foram apresentados, para decidir se poderá passar ou não para Fase IV.

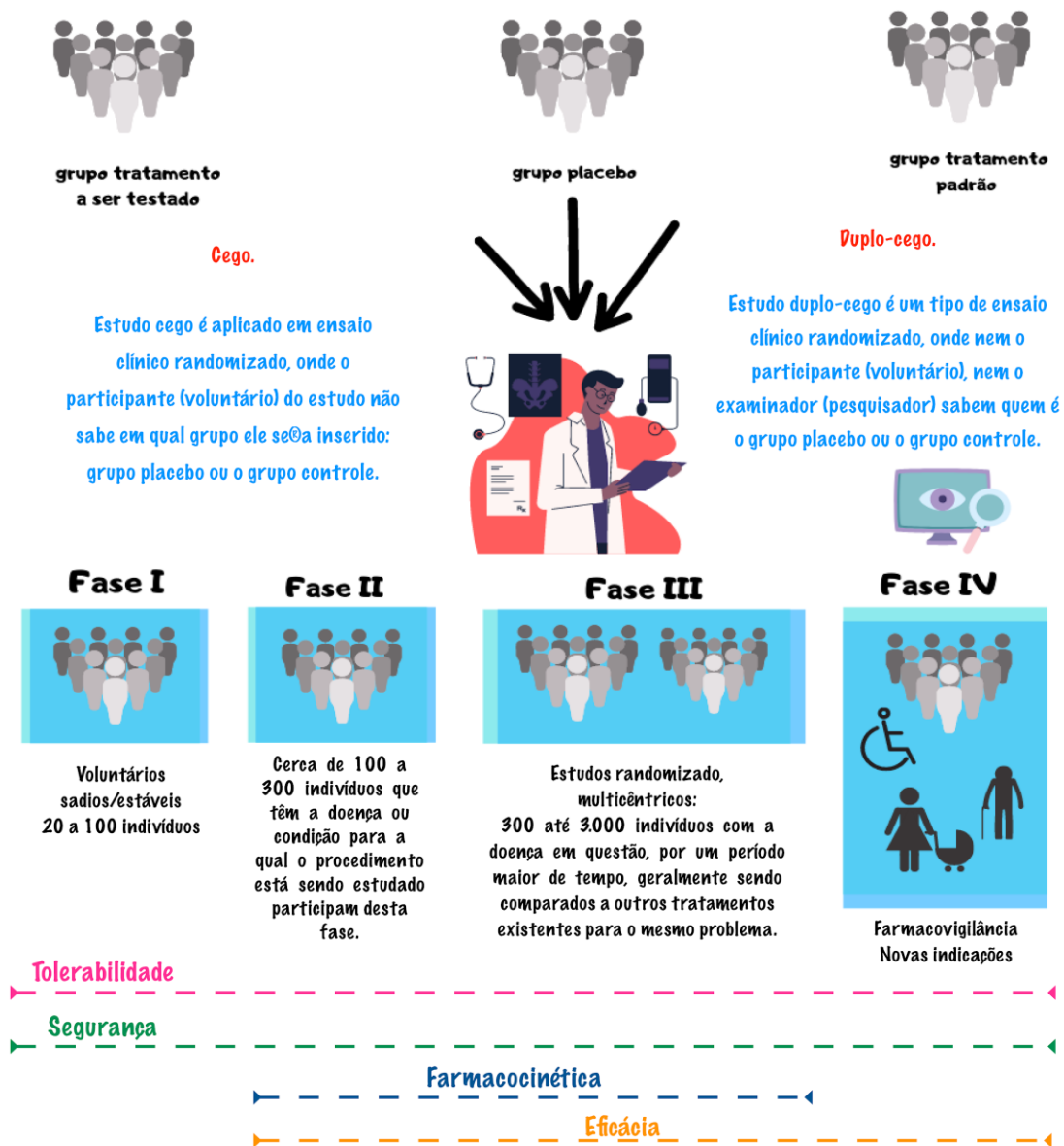
- Fase IV: essa fase não tem duração fixa de tempo e também não tem quantidade fixa de pessoas. Essa é a fase que o medicamento/vacina é disponibilizado no mercado e passa a ser acompanhado de maneira obrigatória, ainda sobre sua segurança nas condições reais aplicadas ao seu uso. É importante nessa etapa as notificações, ou seja, farmacovigilância, porque através delas é possível realizar os dados de incidência (1 paciente em cada 1000 ou 1 em cada 10000), já que muitos dessas informações só serão observadas quando o medicamento/vacina é distribuído em larga escala. Bem como os eventos colaterais (advindos da administração crônica).

Você sabia?

Farmacovigilância: faz parte de Fase IV já descrita. Tem como objetivo garantir que os medicamentos recém disponibilizados, já disponibilizados há anos e novas formulações de medicamentos já registrados ainda sejam seguros e eficazes. É um processo constante de fiscalização para garantia da qualidade daquilo que está disponível no mercado. Rastreamento de novos efeitos adversos e controle da toxicidade. O acompanhamento através dessa área pode

retirar um medicamento do mercado, caso seja observado que ele tem se tornado mais prejudicial do que a própria condição clínica para qual ele é utilizado, por exemplo.

Figura 22: Fases do ensaio clínico e critérios de avaliação farmacológica.



Créditos da ilustração: Brandão, 2020.

Quando se fala em farmacocinética, de forma genérica trata-se do que o organismo faz com o medicamento. É a medida e a interpretação das alterações nas concentrações de acordo com o tempo que fármaco foi administrado nas regiões do organismo. Essas

alterações de concentração de acordo com o tempo após a sua administração dependem da absorção, distribuição, metabolização e excreção.

- Absorção: a absorção depende da formulação do fármaco, ou seja, ele foi feito para ser administrado para qual via? Oral? Cutânea? Injeção intramuscular ou intravenosa? No caso dos fármacos orais, ele pode ser absorvido em diferentes regiões do nosso trato gastrointestinal desde que sejam lipossolúveis (solúveis em lipídios), não sejam ácidos fortes ou bases fortes, o tamanho das partículas seja compatível com a absorção no local. Em caso intramuscular, geralmente tem uma absorção mais rápida que a via oral, mas ainda depende do fluxo sanguíneo local.
- Distribuição: a distribuição diz respeito aos locais para onde o composto vai, os ditos compartimentos, como: plasma, líquido intracelular e extracelular, gordura. O que é lipossolúvel geralmente chega a todos os compartimentos e acumula-se na gordura. Os que não são lipossolúveis mantêm-se no plasma e líquido extracelular.
- Metabolismo: o metabolismo/biotransformação são processos de catabolismo e anabolismo. O catabolismo é a construção de novas moléculas, enquanto o anabolismo é a degradação de moléculas através de enzimas, transformando as substâncias em outras substâncias. A maioria das reações de metabolismo ocorre pelo fígado, via enzima p450 hepática.
- Excreção: a excreção é a eliminação do fármaco bem como as substâncias formadas em decorrência do seu metabolismo. As principais vias utilizadas para essa etapa são: rins, sistema hepático e biliar, pulmões (casos especiais). A maioria é eliminado via urina, de maneira inalterada ou como metabólito. Já os eliminados pela bile, no fígado, são reabsorvidos no intestino, mas em alguns casos isso pode não ocorrer e os fármacos são eliminados inalterados nas fezes.

Por que tanta preocupação em garantir a segurança? Qual o problema em “pular algumas fases”?

A resposta é bem simples:

Vidas humanas importam, todas elas!

No Brasil, assim como em outros países onde estudos clínicos são rigorosamente conduzidos, toda pesquisa que envolva seres humanos deve ser devidamente registrada e seguir `à risca a **Resolução da Comissão Nacional de Ética e Pesquisa**, onde se encontram todas as normativas e leis. Estudo clínico é algo extremamente necessário, porém requer minucioso controle e segurança para garantir a integridade, moral, valores e, indubitavelmente, o respeito a vida humana. O Brasil adotou um padrão que tem por base os “Princípios Básicos das Boas Práticas Clínicas” que tem um histórico bem estruturado a partir de eventos como:

- **Tribunal de Nuremberg²⁴** -

- O **consentimento voluntário** do ser humano é absolutamente essencial. Isso significa que as pessoas que serão submetidas ao experimento devem ser legalmente capazes de dar consentimento; essas pessoas devem exercer o livre direito de escolha sem qualquer intervenção;
- O experimento deve ser tal que **produza resultados vantajosos para a sociedade**, que não possam ser buscados por outros métodos de estudo, mas não podem ser feitos de maneira casuística ou desnecessariamente.
- O experimento **deve ser baseado em resultados de experimentação em animais e no conhecimento da evolução da doença** ou outros problemas em estudo; dessa maneira, os resultados já conhecidos justificam a condição do experimento.
- O experimento **deve ser conduzido de maneira a evitar todo sofrimento e danos desnecessários**, quer físicos, quer materiais.
- **Não deve** ser conduzido qualquer experimento quando existirem razões para acreditar que **pode ocorrer morte ou invalidez permanente**; exceto, talvez, quando o próprio médico pesquisador se submeter ao experimento.
- O grau de risco aceitável deve ser limitado pela importância do problema que o pesquisador se propõe a resolver.

²⁴ Disponível em: <https://www.ufrgs.br/bioetica/nuremcod.htm>. Acesso em 02/08/2020.

- Devem ser tomados cuidados especiais para proteger o participante do experimento de qualquer possibilidade de dano, invalidez ou morte, mesmo que remota.
 - **O experimento deve ser conduzido apenas por pessoas cientificamente qualificadas.**
 - O participante do experimento deve ter a liberdade de se retirar no decorrer do experimento.
 - O pesquisador deve estar preparado para suspender os procedimentos experimentais em qualquer estágio, se ele tiver motivos razoáveis para acreditar que a continuação do experimento provavelmente causará danos, invalidez ou morte para os participantes.
- *Direitos humanos de Helsinki²⁵* - A pesquisa clínica deve adaptar-se aos princípios morais e científicos que justificam a pesquisa médica e deve ser baseada em experiências de laboratório e com animais ou em outros fatos **cientificamente determinados.**
- A pesquisa clínica deve ser conduzida **somente por pessoas cientificamente qualificadas** e sob a supervisão de alguém medicamente qualificado.
 - A pesquisa não pode ser legitimamente desenvolvida, a menos que a importância do objetivo seja proporcional ao risco inerente à pessoa exposta.
 - Todo projeto de pesquisa clínica deve ser precedido de cuidadosa avaliação dos riscos inerentes, em comparação aos benefícios previsíveis para a pessoa exposta ou para outros.
- *Princípios do Relatório de Belmont²⁶ - o nascimento da Bioética*
- Respeito pelas pessoas - consentimento livre e esclarecido;
 - Beneficência - avaliação da relação custo-benefício;

²⁵ Disponível em: <https://www.ufrgs.br/bioetica/helsin1.htm>. Acesso em: 02/08/2020.

²⁶ Disponível em: <https://www.ufrgs.br/bioetica/belmont.htm>. Acesso em: 31/07/2020.

- Justiça - igualdade de acesso à participação nos estudos e distribuição dos resultados.

Princípios Básicos das Boas Práticas Clínicas²⁷.

Os resultados do ensaio clínico para a ciência e a sociedade são importantes e devem ser considerados: os direitos, a segurança e bem-estar dos participantes da pesquisa;

- Um ensaio clínico para fins de registro de medicamento deve ser conduzido em consonância com o protocolo que recebeu aprovação da Autoridade Regulatória e parte da comissão de comitê independente de ética;
- A aprovação de ensaios clínicos depende de informações não-clínicas adequadas e, quando aplicável, de informações clínicas dos produtos em investigação.
- Os ensaios clínicos devem ser cientificamente sólidos e descritos protocolos claros e detalhados;
- As pesquisas devem ser realizadas por médicos qualificados (ou, se apropriado, dentistas qualificados) devem ser responsáveis pelo atendimento médico dos sujeitos da pesquisa, bem como para qualquer decisão médica tomada em seu nome;
- O registro, o manuseio e o armazenamento de todas as informações do ensaio clínico devem ser apropriados para permitir o relato, a interpretação e a verificação precisos do ensaio;
- A privacidade dos registros que poderiam identificar os sujeitos deve ser protegida, respeitando a privacidade e as regras de privacidade, em consonância com a (s) exigência (s) reguladora (s) aplicável (is);
- Os produtos em investigação devem ser manufaturados, manejados e armazenados de acordo com as boas práticas de fabricação (BPF) aplicáveis e devem ser usados em consonância com o protocolo aprovado;
- Devem ser implementados sistemas com procedimentos que assegurem a qualidade de cada aspecto do ensaio clínico.

Aminoquinolonas – Cloroquina e Hidroxicloroquina + Azitromicina (antibiótico)

A Cloroquina e Hidroxicloroquina são medicamentos antimaláricos, ou seja, são utilizados para tratamento da malária, doença tropical e endêmica na região Norte do Brasil. Especialmente, a Hidroxicloroquina é utilizada também para o tratamento de doenças reumatológicas, como lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide.

²⁷ Disponível em: [ANVISA](#). Acesso em: 31/07/2020.

Um estudo realizado por pesquisadores em Wuhan e em Pequim na China em janeiro e publicada no início de fevereiro, pela revista *Cell Research*, começou a movimentar o meio científico. Neste estudo foram feitos ensaios *in vitro* com alguns medicamentos já utilizadas em outros episódios de infecções virais no mundo, como SARS e MERS. Através deste estudo, a cloroquina se destacou pela baixa concentração necessária, *in vitro*, para impedir que a infecção viral seja continuada. Através desse primeiro estudo foi deixada aberta a porta para os estudos *in vivo* em pacientes em situação hospitalar.

O estudo realizado na França foi o que chamou maior atenção para a hidroxicloroquina e a possível associação com o antibiótico Azitromicina. Esse antibiótico já é utilizado para tratamento de infecções respiratórias bacterianas. No estudo francês, o ensaio clínico não foi randomizado, e assim 20 pacientes foram tratados com a hidroxicloroquina e desses, apenas 6 foram tratados em combinação com a azitromicina, e outros 16 pacientes foram utilizados como controle, não receberam esse tratamento em teste, apenas o tratamento que já estava sendo aplicado no hospital previamente. O resultado pareceu muito satisfatório, já que os 20 pacientes cuidados com os tratamentos propostos tiveram uma redução da carga viral após 6 dias de tratamento se comparados aos controles.

Entretanto, um editorial na *Revista Médica Britânica* (BMJ) publicado logo no início de abril de 2020, já trouxe diversas críticas aos estudos realizados com a cloroquina e hidroxicloroquina, apontando fragilidades nos métodos utilizados e, por consequência, seus resultados poderiam ser questionados. E o estudo francês não ficou de fora dessas críticas: segundo os pesquisadores, o desenho do estudo era limitado, já que não foi randomizado; os resultados não eram confiáveis, pois dois pacientes foram retirados por terem sido admitidos na UTI e um terceiro por morte, a mensuração da eficácia da medicação foi feita por medição da carga viral e não por um desfecho clínico, ou seja, o que realmente aconteceu com o paciente após o tratamento. Em apenas 6 dias após o início da administração dos medicamentos, já foram feitas as avaliações, o que foi considerado precipitado. Além disso, o editorial do BMJ salientou que, embora seja um produto já utilizado para outras doenças, nenhum medicamento é isento de riscos, e o uso irracional dessas tecnologias expõe algumas pessoas à certas reações adversas mais sérias, como: reações graves na pele, falência hepática, arritmia cardíaca, principalmente quando associada a azitromicina, como foi proposto pelo estudo francês.

Depois, dois estudos publicados em maio e junho de 2020 pela revista científica *New England Journal of Medicine* também tiveram como objeto de estudo a hidroxicloroquina.

O primeiro estudo foi observacional, ou seja, os pesquisadores apenas observaram os desfechos clínicos dos pacientes que recebiam hidroxicloroquina após 24h de admissão num hospital de Nova Iorque. O medicamento já era uma das opções de tratamentos disponíveis para pacientes que apresentassem alguma doença respiratória com perfil para COVID-19. Os desfechos clínicos eram intubação ou morte. Então coube aos pesquisadores observar os pacientes que recebiam o medicamento e aqueles que não recebiam e comparar os riscos para o acontecimento dos desfechos clínicos propostos. Participaram da pesquisa 1376 pacientes que foram admitidos entre 7 de março até 8 de abril de 2020. Não foram observadas diferenças para o risco do acontecimento desses desfechos entre os pacientes que receberam e os que não receberam a hidroxicloroquina. O hospital em que a pesquisa foi realizada deixou de adotar o medicamento como opção de tratamento para COVID-19.

O segundo publicado, foi um randomizado e duplo cego com o grupo controle utilizando placebo, realizado por todo os Estados Unidos e partes do Canadá, aplicando a hidroxicloroquina como profilaxia para pacientes adultos após 4 dias de contato com algum paciente confirmado com COVID-19. Foram 821 participantes, e não houve diferença na incidência de sintomas compatíveis com a doença entre os grupos que receberam ou não a hidroxicloroquina, mas os efeitos adversos foram mais relatados em pacientes que receberam o medicamento do que o placebo, mas nenhuma foi séria. Ou seja, esse ensaio clínico não conseguiu comprovar um benefício significativo da utilização profilática da hidroxicloroquina após uma exposição à pacientes infectados.

Embora já esteja sendo realizadas pesquisas e ensaios clínicos, até o momento, os estudos são controversos, e não foram capazes de comprovar, de fato, a eficácia e segurança da utilização da hidroxicloroquina em combinação ou não com a azitromicina, para o combate à COVID-19.

- **Lopinavir-Ritonavir**

Lopinavir é um medicamento que foi desenvolvido para tratamento do HIV e aprovado recentemente no Brasil em combinação com o ritonavir, que é utilizado no tratamento de Hepatite C. Em 2003 houve uma epidemia de Síndrome Respiratória Aguda Grave, causada pelo vírus SARS-CoV. Numa procura semelhante a que estamos atualmente, para o tratamento desse vírus, o lopinavir à época teve atividade *in vitro* contra o vírus SARS-CoV. Um estudo adicional em 2004 mostrou uma diminuição dos desfechos clínicos mais graves e uma menor carga viral quando o lopinavir era associado ao ritonavir e ribavirina em pacientes com SARS, mas nenhum estudo randomizado foi realizado posteriormente.

O lopinavir obteve atividade *in vitro* e *in vivo* em modelos animais contra a Síndrome Respiratória do Oriente Médio, também causada por um coronavírus o MERS-CoV. Alguns relatos de caso que foram reportados sugeriram que a combinação de lopinavir e ritonavir com ribavirina e o interferon alfa melhorou quadros clínicos e levou a sobrevivência de pacientes, mas, mais uma vez, não foram realizados testes clínicos randomizados e que gerassem confiança para usar essa combinação, até então utilizada para tratamento do HIV, como alternativa para coronavírus.

Um grupo chinês decidiu realizar um estudo entre janeiro e fevereiro de 2020 para avaliar a eficácia e segurança da combinação do lopinavir-ritonavir para o tratamento da COVID-19, por meio de ensaio clínico randomizado controlado em pacientes adultos hospitalizados com exames positivos para o vírus SARS-CoV-2. Foram dois grupos: um recebeu os medicamentos e outro recebeu atendimento padrão. O estudo não achou evidências que esta combinação de medicamentos pode acelerar a melhora clínica, reduzir mortalidade ou diminuir a detecção da carga viral em pacientes com a COVID-19. Entretanto, sugeriram que aqueles pacientes que receberam a combinação tiveram menos complicações causadas pela doença.

Pesquisadores italianos, em maio, afirmaram que os resultados desse estudo realizado na China eram previsíveis, quando avaliaram melhor os dados disponíveis dos estudos *in*

vitro e *in vivo*. Eles então compararam os valores de estudos *in vitro* já conhecidos, de quanto lopinavir seria necessário para inibição máxima de pelo menos metade (50%) do vírus SARS-CoV-2, causador da COVID-19, e do vírus SARS-CoV, causador da SARS, quando comparado ao HIV, que é causador da AIDS, para o qual o fármaco foi desenvolvido. A concentração necessária para inibir 50% do HIV é 4000 e 8000 vezes menor que a concentração que seria utilizada para o SARS-CoV-2 e SARS-CoV, respectivamente. Levando em consideração outros dados farmacológicos, *in vitro*, seriam necessárias concentrações de 20 a 2000 vezes maior do que as achadas em pacientes com a COVID-19.

Como sugerido pelos chineses de que a combinação lopinavir-ritonavir reduziu as complicações causadas pela COVID-19, alguns outros pesquisadores continuam na busca por entender melhor se essa combinação pode mesmo ajudar na diminuição dessas complicações.

- **Remdesivir**

O Remdesivir é um medicamento antiviral que age no RNA do vírus, ou seja, no seu material genético. Ele faz com que a sua transcrição, processo que consiste na leitura das informações de um material primário que é copiado para um material secundário, não seja concluída. Ele se tornou alvo de interesse para o tratamento da COVID-19 por inibir o vírus SARS-CoV-2 *in vitro*, além de ter ação contra o vírus MERS-CoV após 12h de infecção, reduzindo os danos pulmonares causados.

Veja como ocorre a Transcrição dos genes.

[Khan Academy - Transcrição do DNA para RNA.](#)

Um estudo randomizado, duplo-cego e com grupo controle placebo, publicado em abril, foi realizado em dez hospitais na província de Hubei, China. Foram 237 pacientes envolvidos, 158 pacientes receberam o medicamento e os outros 79 o placebo. O estudo não encontrou nenhum benefício clínico significativo com o tratamento, apenas uma redução de tempo para melhora clínica dos pacientes, mas que, ainda assim, deveria ser vista com mais cautela devido ao número de participantes no estudo.

Publicado em maio, um artigo da revista *New England Journal of Medicine* por pesquisadores dos Estados Unidos, Dinamarca, Reino Unido, Grécia, Alemanha, Coreia do Sul, México, Espanha, Japão e Singapura, tratou sobre o tratamento com o remdesivir em pacientes hospitalizados com a COVID-19. Esse estudo foi randomizado, duplo-cego e controlado com placebo. Ao todo, foram analisados resultados dos 1059 participantes e concluíram que haviam indícios de que o medicamento poderia ajudar na redução do tempo para melhora dos pacientes internados que duravam em média 15 dias para 11 dias. Os pesquisadores, apesar de verem no remdesivir uma opção, ressaltam que um único antiviral não seria suficiente, e que são necessárias combinações ou outras abordagens terapêuticas.

Outro estudo conduzido foi realizado com pacientes hospitalizados, randomizado, mas sem controle com placebo, dividido em dois grupos que receberam o tratamento por tempo diferente, um por 5 dias e outro por 10 dias. Foram 397 participantes que não precisaram de nenhum tipo de ventilação mecânica e que não obtiveram nenhuma diferença significativa no curso da doença com o medicamento. A falta do uso do placebo nesse estudo impossibilita conclusões sobre a eficácia e segurança do medicamento para a doença.

Existem ensaios clínicos no Brasil em andamento com o medicamento, mas é preciso dizer que ele ainda não é registrado para comercialização no Brasil.

Glicocorticóides

- *Dexametasona*

A dexametasona é um medicamento já conhecido e amplamente distribuído no mundo. É um potente anti-inflamatório e pode ser utilizado para minimizar os sintomas de diversas doenças inflamatórias, inclusive aquelas que acometem o trato respiratório. Na COVID-19, a proposta é que uma vez dentro do nosso corpo, ele auxilie na diminuição da tempestade de citocinas²⁸ (veja [capítulo 2](#)), fazendo com que haja menos danos nos pulmões.

O grupo RECOVERY, *The Randomised Evaluation of COVID-19 therapy*, que em tradução para o português significa “A Avaliação Randomizada da terapia da COVID-19”,

²⁸ Disponível em: [tempestade de citocinas](#). Acesso em: 08/07/2020

da Universidade de Oxford, realiza diversos ensaios clínicos randomizados e controlados, comparando os diferentes tratamentos sugeridos para a doença em pacientes hospitalizados. Realizou um ensaio com a dexametasona com 2104 pacientes participantes que receberam o medicamento e outros 4321 que receberam os cuidados já adotados pelas unidades. O estudo mostrou que aqueles que tinham suporte respiratório tiveram uma menor mortalidade quando comparado aqueles que não receberam suporte respiratório.

Entretanto, ainda são necessários esclarecer pontos cruciais para a utilização de corticosteróides. A dexametasona é realmente a melhor opção? Qual é a dose ideal? Qual seria o tempo de duração da infusão? E o tempo do tratamento?

O Sistema Nacional de Saúde inglês, NHS em inglês, apenas baseado nesse estudo, mudou seu protocolo de atendimento para pacientes com a COVID-19 (r). Entretanto, é necessário ter atenção! Tal medicamento não deve ser utilizado de maneira indiscriminada. Não é recomendado para qualquer paciente que está com a COVID-19! Seu uso na doença está restrito ao ambiente hospitalar, em casos graves, em que o paciente precisa de suporte para respirar. Também não deve ser utilizado de maneira preventiva, já que também não há estudos que comprovem que ele seja eficaz para prevenção da doença. Como qualquer outro medicamento, seu uso pode trazer consequências e danos à saúde. Cuide de você, cuide de sua família, promova o uso racional de medicamentos!

Mas os estudos continuam! Existem ensaios clínicos no Brasil em andamento com o medicamento.

Medicamentos Antiparasitários

- *Ivermectina*

A ivermectina é um medicamento utilizado para infecções causadas por parasitos como: *Strongyloides stercoralis*, causador da estrogiloidíase, ou o *Ascaris lumbricoides* causador da ascaridíase ou como a maioria conhece, lombriga.

Pesquisadores em Victoria, Melbourne na Austrália, divulgaram um estudo sobre o potencial efeito da ivermectina em inibir a replicação do vírus SARS-CoV-2 *in vitro*,

lembrando da grande distribuição do medicamento ao redor do mundo, já que ele está incluso na lista dos medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde. Segundo os resultados apresentados, era possível reduzir em até 5000 vezes o vírus nas culturas celulares, ou seja, em teste *in vitro*.

A empresa *Certara*, desenvolvedora de biossimuladores, de softwares para modelagem de fármacos, entre outros, realizou uma simulação de doses para entender como sair daquelas doses *in vitro* para doses *in vivo*. Uma vez que nas concentrações apresentadas pelo grupo australiano seria inviável utilizar as doses disponíveis do medicamento atualmente. Mesmo com a dose máxima permitida de ivermectina no corpo por 3 dias seguidos, de acordo com a simulação, ainda não seria possível atingir as concentrações necessárias para ação do medicamento.

No Rio de Janeiro, uma professora da UFRJ, mostrou que a concentração máxima da ivermectina com a dose máxima permitida, ainda não alcançaria nem metade da concentração obtida *in vitro* pelos pesquisadores australianos. Além disso, o medicamento se mostra tóxico para algumas enzimas essenciais para mamíferos quando próximo às quantidades demonstradas pelo estudo realizado em Victoria.

A revista *Nature* fez uma grande revisão sobre as propriedades antivirais já demonstradas da ivermectina, tanto contra vírus que possuem como material genético o RNA, quanto contra vírus que possuem o DNA. Ainda assim, é necessário cautela quando o assunto é combater o novo coronavírus, já que não há comprovação da mesma eficácia notada nas células em modelos animais e tampouco em humanos. Os níveis de ivermectina no sangue não são suficientes para o combate à COVID-19, não são próximos aos encontrados *in vitro* e não possuem efeito cumulativo, dessa forma, não são adequados para emprego como medicamento para prevenção.

Vale ainda ressaltar: a ivermectina para gatos e cachorros possui formulação própria com doses e demais componentes da fórmula diferentes da versão para humanos e pode trazer riscos à saúde. Não utilize formulação para animais!

Anticorpos Monoclonais

- *Tocilizumabe*

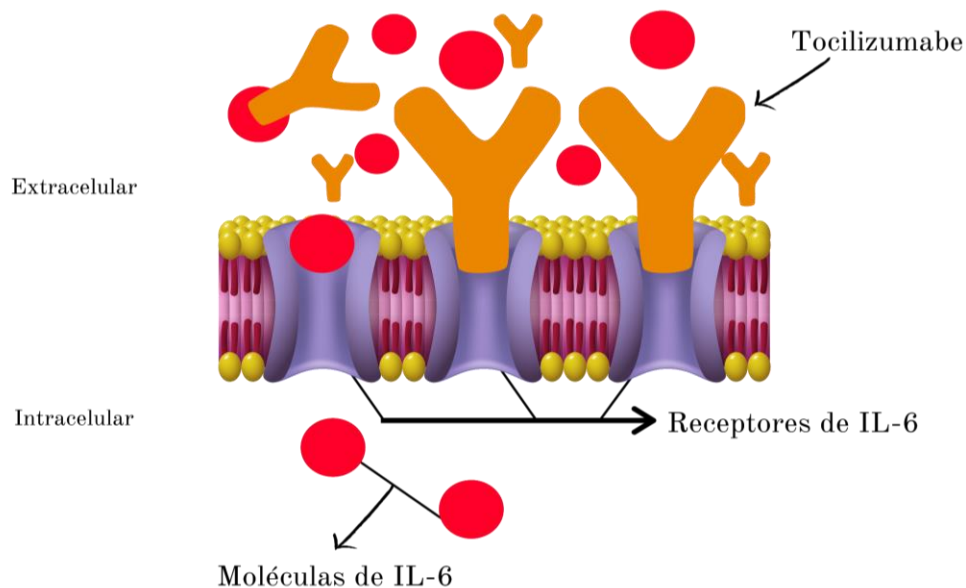
O Tocilizumabe é um anticorpo monoclonal antagonista do receptor da citocina IL-6. Essa molécula faz parte do processo inflamatório do corpo e em especial na COVID-19 ajuda na tempestade de citocinas. Quanto mais houver dessa molécula, mais processo inflamatório vai existir. Então o Tocilizumabe entra, e ocupa o local que a IL-6 deveria ocupar para continuar a inflamação como é demonstrado na **Figura 23**. Ele já é registrado no Brasil e utilizado no tratamento de artrite reumatóide.

Você sabia?

Entende-se por **anticorpo** uma proteína do sistema imunológico, que atua frente à um corpo estranho, seja ele vírus, bactéria, fungo e até mesmo em células do próprio corpo.

A categoria **monoclonal** se refere a um anticorpo produzido em laboratório de maneira que ataque uma região específica – que se chama epítipo – desse ‘‘corpo estranho’’ de interesse e, dessa forma, espera-se um desfecho direcionado

Figura 23. Modo de ação simplificado do Tocilizumabe frente a Interleucina 6.



Créditos da ilustração: Mendes, 2020.

Você sabia?

Niels K. Jerne, Georges J.F. Köhler e César Milstein

Prêmio Nobel de Medicina ou Fisiologia de 1984²⁹ pelas teorias sobre a especificidade no desenvolvimento e controle do sistema imunológico e pela descoberta do princípio para a produção de anticorpos monoclonais.



Photo from the Nobel Foundation archive.
Niels K. Jerne

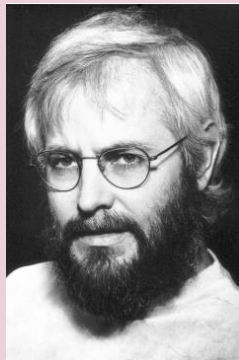


Photo from the Nobel Foundation archive.
Georges J.F. Köhler

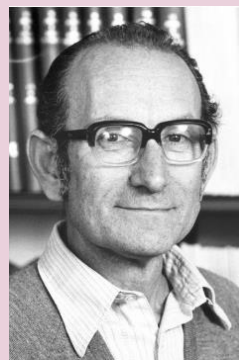


Photo from the Nobel Foundation archive.
César Milstein

²⁹ Disponível em: [Prêmio Nobel 1984](#) . Acesso em: 09/07/2020.

Num estudo publicado em abril, chineses utilizaram o tocilizumabe como opção de tratamento em 15 pacientes com infecções moderadas, graves e críticas. Os desfechos clínicos foram avaliados após uma semana da terapia com o medicamento, com uma redução do processo inflamatório. Por ter sido um estudo com poucos pacientes, pouco tempo de tratamento, ainda são necessárias mais observações.

Em um outro estudo, também chinês, realizado com 21 pacientes, em estado grave ou crítico, utilizaram o tocilizumabe como tratamento. O que foi utilizado como comparativo foram os achados clínicos em exames laboratoriais, de imagem e concentração de oxigênio no sangue. Apesar do baixo número de participantes, os pesquisadores também classificaram o tocilizumabe como uma medicação eficiente contra os sintomas do quadro inflamatório da COVID-19.

Já na Itália, em um estudo observacional, um grupo de pesquisadores observou dois grupos que receberam o tratamento padrão em três locais diferentes do país. Entretanto, um desses grupos também recebeu o tocilizumabe. Foram 1351 pacientes, sendo que 40% deles tinham quadro grave de COVID-19. Após análise dos dados, foi possível perceber que o medicamento pode estar relacionado com uma diminuição da necessidade de suporte respiratório.

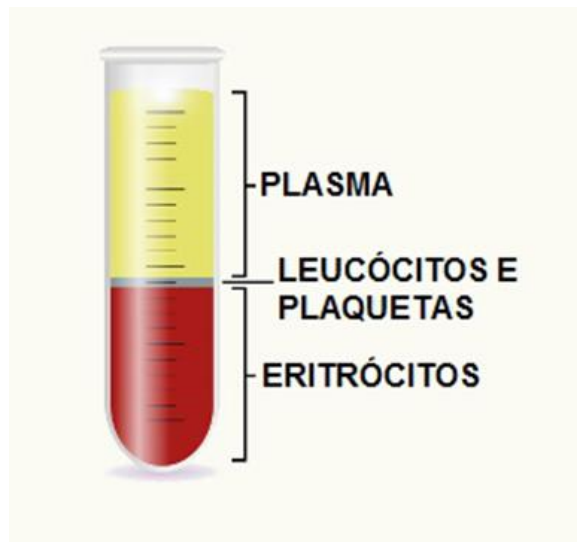
Vale ressaltar, o Tocilizumabe é utilizado no combate do processo inflamatório causado pela COVID-19 e não no combate ao vírus SARS-CoV-2.

Existem ensaios clínicos no Brasil em andamento com o medicamento.

Plasma Convalescente - seria uma alternativa terapêutica para COVID-19?

O plasma é uma parte do sangue, com aparência amarelada e aquosa, constituído de água, sais minerais e proteínas, dentre elas a albumina e as imunoglobulinas – mais conhecidas como anticorpos (**Figura 24**).

Figura 24: Esquema representativo do Plasma convalescente como terapêutica.



Fonte³⁰

Quando se fala em doação de sangue, todos os hemocomponentes são aproveitados, como o concentrado de hemácias, o concentrado de plaquetas, o plasma de 24 horas e o plasma fresco congelado, que ainda dá origem aos hemoderivados – crioprecipitado, albumina, globulina e concentrado de fatores de coagulação, em processos industriais.

Além disso, há o plasma convalescente. Entende-se por convalescência, segundo o dicionário Priberam³¹, “estado que medeia entre uma doença e o restabelecimento de saúde”. Dessa forma, o plasma convalescente é o hemocomponente de uma pessoa que está em fase de recuperação após ter passado por uma doença e, por fase de recuperação, entende-se por um plasma rico nos anticorpos que foram utilizados para combater a doença em questão.

Quer saber mais?

[Veja mais sobre plasma convalescente](#)

³⁰ Disponível em: [Plasma Sanguíneo](#). Acesso em: 08/07/2020

³¹ Disponível em [Priberam](#) : Acesso em: 30/06/2020.

Em 2014, a OMS autorizou o uso de transfusão de plasma convalescente como forma de tratamento empírico durante o surto de Ebola, uma doença viral que acometeu principalmente o continente africano e deixou um grande número de mortos, uma vez que não havia outra forma de tratamento comprovada eficaz. Foi feito um estudo, não randomizado, para avaliar o uso dessa terapêutica e chegaram à conclusão de que, mesmo com uma ligeira redução no número de mortos, não teve uma melhora significativa na sobrevivência com a transfusão de 500mL do plasma convalescente com níveis de anticorpos neutralizantes não conhecidos.

O plasma convalescente como terapêutica já foi usado em outras situações, como, infecções por citomegalovírus, gripe espanhola, H1N1 em 2009, varicela, epidemia SARS-Cov-1 e outros. O uso está relacionado na diminuição dos riscos de morte e melhora nos sintomas. Atualmente, está sendo usado e estudado na pandemia contra o SARS-Cov-2, com base nos guidelines – *National Institutes of Health*. Até o momento, não há estudos que comprovem ou reprovam a efetividade desse uso como tratamento.

A justificativa para o uso em pacientes com COVID-19 é que os anticorpos do SARS-Cov-2 podem suprimir o vírus e a resposta inflamatória e, por outro lado, os efeitos adversos podem incluir aumento da infecção mediada por anticorpos, reações alérgicas da transfusão, além de lesão pulmonar aguda e sobrecarga circulatória ambas associadas à transfusão. Os dados obtidos são de pequenos estudos, estudos de casos, como o estudo publicado pelo *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* realizado com 10 pacientes críticos tratados com 200mL de plasma convalescente com titulação conhecida dos anticorpos neutralizantes e concluíram que os sintomas clínicos melhoraram significativamente junto com o aumento da saturação de oxihemoglobina.

Já outro estudo, o primeiro randomizado, com 103 pacientes, o tratamento foi dado como não significativamente satisfatório. Entretanto, os pesquisadores relataram que a finalização antecipada do estudo pode ter prejudicado esses resultados, uma vez que foi realizada em um momento que a China estava saindo do surto. Ainda que esses resultados sejam importantes para o subgrupo de pacientes em estado crítico, sugerem que aumentando a titulação de anticorpos pode ter eficácia antiviral, como cita o estudo.

Outro estudo, com 149 doadores de plasma convalescente, mostra a provável diminuição da imunidade ao COVID-19 após 2-3 meses da infecção e que, assim, a maior parte dos plasmas convalescentes obtidos, não contêm níveis elevados de atividade de neutralização. No entanto, foram encontrados, de forma recorrente, em todos os indivíduos testados anticorpos específicos para o domínio de ligação com atividade antiviral potente, o que abre caminho para uma vacina, que projetada para obter esses anticorpos, pode ser muito eficaz.

Com os estudos acontecendo sobre plasma convalescente em busca de resultados positivos, o próximo passo seria um concentrado desses anticorpos encontrados no plasma com altas titulações para serem administrados no paciente, como foi a evolução dos estudos durante o surto de Influenza A (H1N1) em 2009.

Em Brasília, está sendo feita uma pesquisa para o tratamento com plasma convalescente coordenada pelo imunologista e professor Dr. André Nicola, da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, juntamente com a Fundação Hemocentro de Brasília e Secretaria de Saúde do Distrito Federal. Tanto doadores como os pacientes para tratamento passam por critérios de inclusão e exclusão, por exemplo, os pacientes são com foco no estágio moderado da doença e até o 10º dia de sintoma. Essa pesquisa também está sendo realizada em outras localidades, como Rio de Janeiro (HemoRio), São Paulo (Hospitais Albert Einstein e Sírio-Libanês), Ribeirão Preto (USP) e Santa Catarina (Hemosc).

Quer saber mais?

[Veja mais sobre plasma convalescente](#)

Em uma entrevista ao Correio Braziliense – CB. Poder³², André Nicola também diz sobre um andamento de outro estudo, o qual é mais demorado e conseqüentemente os

³² Disponível em: [Parte I da entrevista](#) [Parte II da entrevista](#). Acesso em: 08/07/2020.

Disponível em: [Correio Braziliense: Covid-19: professor da UnB explica como funciona vacina testada no DF](#).

Acesso em: 02/08/2020

resultados demorarão mais para aparecer, que consiste em buscar o genoma que codifica o anticorpo a fim de produzi-lo em grandes quantidades.

Você sabia?

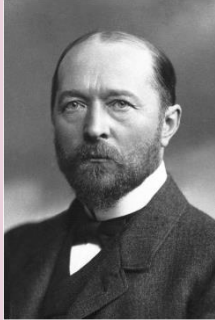


Photo from the Nobel Foundation archive.

Emil Adolf von Behring

Emil Adolf von Behring

Primeiro Nobel de Medicina ou Fisiologia em 1901³³ pelo trabalho com soro extraído do plasma de cavalo no método de cura e prevenção contra a difteria.

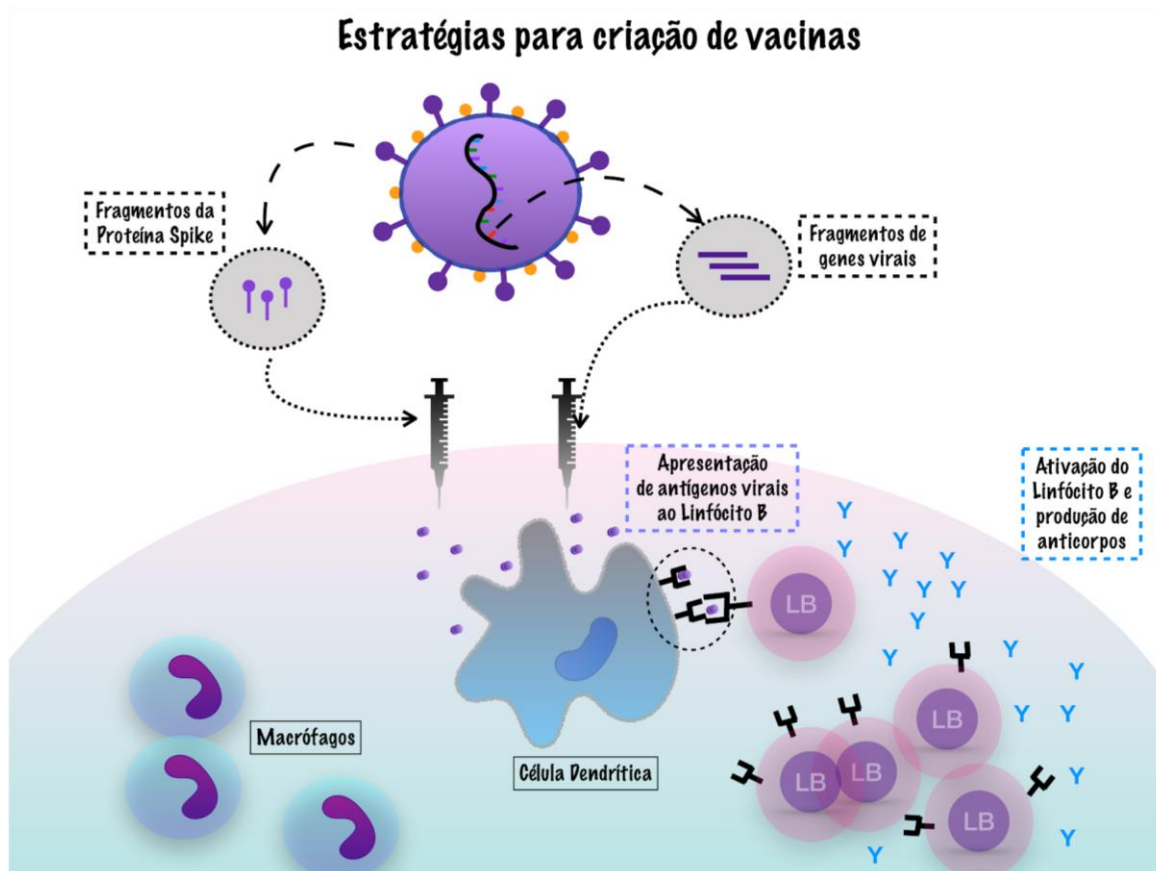
Vacinas – o que você precisa saber.

As vacinas são feitas com o objetivo de induzir respostas imunológicas no nosso corpo que nos protejam de invasores. As respostas imunológicas geram memória no nosso corpo através de células chamadas linfócitos do tipo T, que serão os responsáveis por liberar os anticorpos quando os linfócitos B reconhecerem o processo inflamatório e infeccioso e apresentarem pra elas quais são os invasores e o que está acontecendo no nosso corpo.

Existem diferentes tipos de vacina, como, por exemplo, quando se utiliza o próprio organismo causador da doença de forma inativada ou o organismo já morto ou partes desse organismo em um vetor - como proteínas, material genético encapsulado - , a fim de que o corpo produza anticorpos contra, sem que haja a infecção. Dessa forma, caso entre em contato com o organismo causador da doença de fato, a resposta imunológica já está pronta nas células de memória do seu corpo (**Figura 25**).

³³ Disponível em: [Prêmio Nobel 1901](#) . Acesso em: 09/07/2020.

Figura 25: Estratégias para criação de vacinas para COVID-19. Algumas das estratégias empregadas no *designer* de vacinas utilizam fragmentos (epítomos) das proteínas virais, como Spike. Há estratégias que empregam genomas virais (RNA/DNA) ou fragmentos de genes.



Créditos da ilustração: Brandão, 2020.

Geralmente, os estudos e ensaios para vacinas levam em média 15 anos até estarem liberadas no mercado para uso, depois de todo o processo de pesquisa e desenvolvimento dentro dos laboratórios passam por diversas etapas clínicas, da fase 0 (pré-clínica) até a fase IV que é a última clínica.

Durante uma pandemia esses prazos são encurtados, são enormes os esforços de todos os lados, em todos os países afetados. Mas isso não significa que fases sejam puladas, apenas que os números antes exigidos em maiores quantidades podem ser reduzidos e que após os resultados preliminares muitas agências reguladoras acabam permitindo o avanço para as próximas etapas, mas todos os resultados continuam sendo exigidos.

Aqui no Brasil existem duas vacinas em fase de testes. Vamos dar enfoque a elas aqui.

A primeira, desenvolvida pelo laboratório chinês *Sinovac Life Science Co., Ltd* em parceria com o Instituto Butantan começou seus ensaios clínicos fase 3 no dia 20 de julho em São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Rio Grande do Sul, Paraná e no Distrito Federal contando apenas com profissionais de saúde que estão na linha de frente em combate à COVID-19. A vacina é feita com o próprio SARS-CoV-2 **inativado** por produto químico, ou seja, ele fica incapacitado de provocar doença³⁴. Quando há infecção após a vacina, o vírus se replica, mas há uma memória, e a célula apresentadora de antígeno reconhece o vírus e sintetiza os anticorpos necessários para que a resposta imunológica ocorra (veja [capítulo 8 - Cientista Mirim](#), para aprender de forma lúdica sobre apresentação de antígenos) .

A segunda vacina que já está em teste no Brasil é uma parceria da Universidade de Oxford e do laboratório farmacêutico AstraZeneca. Os testes são realizados em São Paulo por meio da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) e no Rio de Janeiro pelo Instituto D'Or.

Recentemente, o Brasil, por meio da Fundação Oswaldo Cruz, fechou acordo para produção final, com início previsto para dezembro de 2020. A tecnologia empregada na vacina é o vetor viral replicante.

Quer saber mais?

[Parceira internacional da Fundação Oswaldo Cruz com os laboratórios internacionais.](#)

Outra vacina ganha destaques nas mídias, da Rússia - *Sechenov University*, afirma já ter terminado os ensaios clínicos e ser segura para os pacientes. A última etapa foi realizada com 38 voluntários saudáveis, divididos em 2 grupos, um com 18 e outro com 20 pessoas. O primeiro recebeu a vacina dia 18 de junho e o segundo dia 23 de junho e, vão receber alta do hospital em 15 de julho e 20 de julho, respectivamente, ainda que continuem sob observação por seis meses para monitoração de qualquer agravo na saúde em um maior período de tempo. A vacina foi desenvolvida pelo Instituto *Gamaleya*, um reconhecido centro de pesquisa

³⁴ Disponível em: <http://www.vacinacovid.butantan.gov.br/index>. Acesso em: 31/07/2020.

epidemiológica em Moscou, e está na lista feita pela Organização Mundial da Saúde (OMS)³⁵.

REFERÊNCIAS.

BEIGEL, J. H.; TOMASHEK, K. M.; DODD, L. E.; et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. **The New England journal of medicine**, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>>. .

BOULWARE, D. R.; PULLEN, M. F.; BANGDIWALA, A. S.; et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. **The New England journal of medicine**, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2016638>>. .

BRAY, M.; RAYNER, C.; NOËL, F.; JANS, D.; WAGSTAFF, K. Ivermectin and COVID-19: A report in Antiviral Research, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the authors' responses. **Antiviral research**, jun. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104805>>. .

CALY, L.; DRUCE, J. D.; CATTON, M. G.; JANS, D. A.; WAGSTAFF, K. M. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. **Antiviral research**, v. 178, p. 104787, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>>. .

CAO, B.; WANG, Y.; WEN, D.; et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. **The New England journal of medicine**, 2020. Massachusetts Medical Society. Disponível em: <<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>>. .

CASADEVALL, A.; JOYNER, M. J.; PIROFSKI, L.-A. A Randomized Trial of Convalescent Plasma for COVID-19-Potentially Hopeful Signals. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.10218>>. .

CATTANEO, D.; CATTANEO, D.; GERVASONI, C.; et al. Does lopinavir really inhibit SARS-CoV-2? **Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society**, ago. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104898>>. .

CHAN, J. F.-W.; YAO, Y.; YEUNG, M.-L.; et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon- β 1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. **The Journal of infectious diseases**, v. 212, n. 12, p. 1904–1913, 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiv392>>. .

CHU, C. M.; CHENG, V. C. C.; HUNG, I. F. N.; et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. **Thorax**, v. 59, n. 3, p. 252–256,

³⁵ Disponível em: [Sechenov University](https://www.sechenov.university.ru/) . Acesso em: 13/07/2020.

2004. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/thorax.2003.012658>>. .

DUAN, K.; LIU, B.; LI, C.; et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 117, n. 17, p. 9490–9496, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.2004168117>>. .

FERNER, R. E.; ARONSON, J. K. Chloroquine and hydroxychloroquine in covid-19. **BMJ**, v. 369, p. m1432, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1432>>.

GAUTRET, P.; LAGIER, J.-C.; PAROLA, P.; et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. **International Journal of Antimicrobial Agents**, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>>. .

GELERIS, J.; SUN, Y.; PLATT, J.; et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. **The New England journal of medicine**, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2012410>>. .

VAN GRIENSVEN, J.; EDWARDS, T.; DE LAMBALLERIE, X.; et al. Evaluation of Convalescent Plasma for Ebola Virus Disease in Guinea. **The New England journal of medicine**, v. 374, n. 1, p. 33–42, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1511812>>. .

GUARALDI, G.; MESCHIARI, M.; COZZI-LEPRI, A.; et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. **The Lancet Rheumatology**, v. 2, n. 8, p. e474–e484, 2020. Elsevier. Disponível em: <<http://www.thelancet.com/article/S2665991320301739/abstract>>. Acesso em: 2/8/2020.

OF HEALTH, N. I.; OTHERS. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. 2020 [cited 2020 29.05]. .

HEIDARY, F.; GHAREBAGHI, R. Ivermectin: a systematic review from antiviral effects to COVID-19 complementary regimen. **The Journal of antibiotics**, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41429-020-0336-z>>. .

HORBY, P.; LIM, W. S.; EMBERSON, J.; et al. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. **MedRxiv**, 2020. Cold Spring Harbor Laboratory Press.

HUNG, I. F. N.; TO, K. K. W.; LEE, C.-K.; et al. Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A(H1N1) infection. **Chest**, v. 144, n. 2, p. 464–473, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-2907>>. .

JOHNSON, R. M.; VINETZ, J. M. Dexamethasone in the management of covid -19. **BMJ**, v. 370, p. m2648, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m2648>>.

LI, L.; ZHANG, W.; HU, Y.; et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.10044>>. .

LUKE, T. C.; KILBANE, E. M.; JACKSON, J. L.; HOFFMAN, S. L. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? **Annals of internal medicine**, v. 145, n. 8, p. 599–609, 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00139>>. .

LUO, P.; LIU, Y.; QIU, L.; et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. **Journal of medical virology**, v. 92, n. 7, p. 814–818, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25801>>. .

MIN, C.-K.; CHEON, S.; HA, N.-Y.; et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. **Scientific reports**, v. 6, p. 25359, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/srep25359>>. .

ORGANIZATION, W. H.; OTHERS. **Use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from Ebola virus disease for transfusion, as an empirical treatment during outbreaks: interim guidance for national health authorities and blood transfusion services**. World Health Organization, 2014.

ROBBIANI, D. F.; GAEBLER, C.; MUECKSCH, F.; et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. **Nature**, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2456-9>>. .

SCHETT, G.; MANGER, B.; SIMON, D.; CAPORALI, R. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. **Nature reviews. Rheumatology**, v. 16, n. 8, p. 465–470, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41584-020-0451-z>>. .

SPANAKIS, N.; TSIODRAS, S.; HAAGMANS, B. L.; et al. Virological and serological analysis of a recent Middle East respiratory syndrome coronavirus infection case on a triple combination antiviral regimen. **International journal of antimicrobial agents**, v. 44, n. 6, p. 528–532, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.07.026>>. .

WANG, M.; CAO, R.; ZHANG, L.; et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. **Cell research**, v. 30, n. 3, p. 269–271, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>>. .

WANG, Y.; ZHANG, D.; DU, G.; et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. **The Lancet**, v. 395, n. 10236, p. 1569–1578, 2020. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)>. .

DE WIT, E.; FELDMANN, F.; CRONIN, J.; et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 117, n. 12, p. 6771–6776, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1922083117>>. .

XU, X.; HAN, M.; LI, T.; et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 117, n. 20, p. 10970–10975, 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.2005615117>>. .