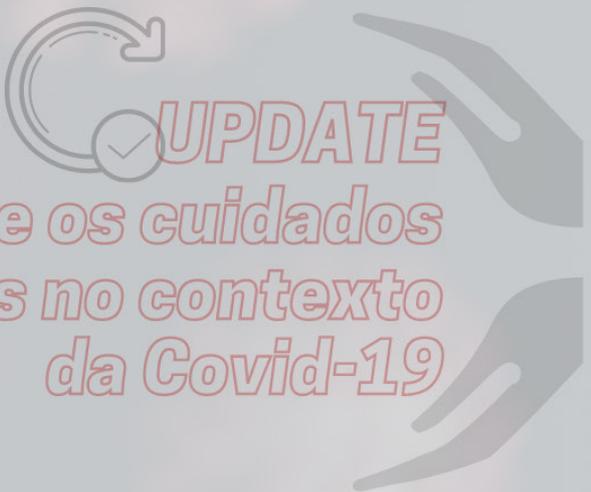


UPDATE

**sobre os cuidados
paliativos no contexto
da Covid-19**

Organizadores
Elisa Cristina de Queiroz
Vergílio Pereira Carvalho



UPDATE
sobre os cuidados
paliativos no contexto
da Covid-19

**ÓRGÃO DE DIVULGAÇÃO CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
DA UNINGÁ – CENTRO UNIVERSITÁRIO INGÁ**

Reitor

Prof. Me. Roberto Cezar de Oliveira

Presidente da Mantenedora

Prof. Me. Ricardo Benedito de Oliveira

Pró-Reitora Acadêmica

Prof. Me. Maria Albertina Ferreira do Nascimento

Diretora de Pós-Graduação

Profa. Dra. Sandra Marisa Pelloso

Editor-Chefe

Prof. Dr. Isaac Romani

Editora Uninga

PR 317, n.º 6114, 87035-510, Maringá/PR.

Fone: (44) 3033-5009

editora.uninga@uninga.edu.br

www.uninga.br/institucional/editora-uninga/

© 2022 Editora Uningá

Direção Editorial

Prof. Dr. Isaac Romani

Assistentes Editoriais:

Aline Miyuke Miyamoto

Crislene Santana Rodrigues da Silva

Diagramação:

Thiago Bruno Peraro

 **UPDATE**
sobre os cuidados
paliativos no contexto
da Covid-19

DOI: 10.46311/978-65-991603-9-4

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

Update [livro eletrônico] : sobre os cuidados paliativos no contexto da Covid-19 / organização Elisa Cristina de Queiroz, Vergílio Pereira Carvalho. -- 1. ed. -- Maringá, PR : Editora Uningá, 2022. PDF.

Vários autores.
Bibliografia.
ISBN 978-65-991603-9-4

1. COVID-19 - Pandemia 2. Cuidados paliativos
3. Cuidados paliativos - Manuais, guias, etc.
I. Queiroz, Elisa Cristina de. II. Carvalho, Vergílio Pereira.

22-103660

CDD-616.04

Índices para catálogo sistemático:

1. Cuidados paliativos : Ciências médicas : Manuais
616.04

Aline Grazielle Benitez - Bibliotecária - CRB-1/3129

ORGANIZADORES

ELISA CRISTINA DE QUEIROZ¹  (<http://lattes.cnpq.br/0360765863191607>)

VERGÍLIO PEREIRA CARVALHO²  (<http://lattes.cnpq.br/2788280653512241>)

AUTORES

ANA BEATRIZ LOPES MENDONÇA²

BRUNO CABRAL MOREIRA²

BRUNO PERIN KUSTER²

ELISA CRISTINA DE QUEIROZ¹

EMANUELLE CHRISTINA ARAÚJO DOS SANTOS²

ERICA VALESSA RAMOS GOMES PAGNOCA²

FREDERICK BENER DA SILVA MOREIRA²

HUGO LEONARDO SHIGENAGA RIBEIRO³

JESSICA DUARTE DE FREITAS SILVA²

JOÃO PEDRO DE MEDEIROS²

MICHELE VIEIRA DATO SANT ANNA²

RENATO TAVARES VIEIRA DE OLIVEIRA²

VERGÍLIO PEREIRA CARVALHO²

VITÓRIA RODRIGUES REIS CARVALHO²

 **UPDATE**
*sobre os cuidados
paliativos no contexto
da Covid-19*

¹Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – UNICEPLAC.

²Universidade de Origem: Universidade de Rio Verde (UniRV-GO)

³IMEPAC - Centro Universitário Presidente Antônio Carlos / Araguari- MG.

**SUMÁRIO**

INTRODUÇÃO	8
METODOLOGIA	12
DESENVOLVIMENTO	13
História Natural	13
Via de transmissão	14
Ciclo de vida celular do SARS-Cov-2	15
Resposta imune	16
Fase imunopatogênica: a tempestade de citocinas	17
Coagulopatia e trombose	19
AVALIAÇÃO E DIAGNÓSTICO	20
Teste de diagnóstico: Reação em cadeia da polimerase e de sorologia	20
ARSENAL TERAPÊUTICO EMPÍRICO	21
Corticosteroides	21
Cloroquina	23
Azitromicina (AZT)	30
Anticoagulação	31
CONCEITUANDO OS CUIDADOS PALIATIVOS	32
Cuidados Paliativos: Modalidades assistenciais/Domínios de atendimento	33
HABILIDADES COMUNICATIVAS SOBRE O PROGNÓSTICO	35
EFICÁCIA DOS CUIDADOS PALIATIVOS	36
COVID-19 E CUIDADOS PALIATIVOS	37
Abordagem de cuidados paliativos para pacientes com Covid-19	37
HABILIDADES COMUNICATIVAS EMPREGADAS NOS CUIDADOS PALIATIVOS	40
DILEMAS ÉTICOS E BIOÉTICOS VIVENCIADOS NA ASSISTÊNCIA	41
ABORDAGEM AO LUTO	42
CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
REFERÊNCIAS	45



QUADROS

Quadro 1	Domínios de cuidados paliativos.....	34
Quadro 2	Pacientes apropriados para cuidados paliativos.....	35
Quadro 3	Abordagem de cuidados paliativos sugerida para pacientes com Covid-19 e comparação com outras abordagens.....	39





SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

α CoV	Alphacoronavírus
ACE	Angiotensina
NETose	Armadilhas extracelulares
β CoV	Betacoronavírus
CTI	Centros de Terapia Intensiva
CQ	Cloroquina
HCoVs	Coronavírus humanos
δ CoV	Deltacoronavírus
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ECA2	Enzima conversora de angiotensina 2
EROs	Espécies reativas mitocondriais de oxigênio
NF- κ B	Factor nuclear kappa B
VWF	<i>Fator de Von Willebrand</i>
GCSF	Fator estimulador de colônias granulocitárias
FVIII	Fator VIII
Fator Xa	Fator X ativado
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
γ CoV	Gammacoronavírus
HCQ	Hidroxicloroquina
PAI-1	Inibidor 1 do ativador do plasminogênio
IFN γ	Interferon gama
IL	Interleucina
IL-1B	<i>Interleukin-1 beta</i>
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
IP10	Proteína 10 induzida por interferon gama
MIP-1 α	Proteína-1 alfa inflamatória macrofágica
MCP1	Proteína-1 quimioatraente de monócito
QV	Qualidade de vida
kDa	QuiloDalton
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase-transcriptase reversa
SAM	Síndrome de ativação macrofágica
SRA	Síndrome Respiratória Aguda
SARS-CoV	Síndrome Respiratória Aguda Grave por Coronavírus
MERS-CoV	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
TC	Tomografia computadorizada
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
IQR	Varição interquartil



INTRODUÇÃO

Um contingente de casos de pneumonia na província de Wuhan, na China, no final de dezembro de 2019, causou grande preocupação à comunidade. Devido à proporção do quadro de pacientes infectados em 31 de dezembro do mesmo ano, uma notificação foi feita pelo Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças à Organização Mundial de Saúde (OMS). Na ocasião, foram levantadas hipóteses causais como gripe, gripe aviária, adenovírus, novo contágio pela Síndrome Respiratória Aguda Grave por Coronavírus (SARS-CoV) ou pela Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) (ZHANG, 2020).

Após análises imunogenéticas, identificou-se que tais casos de pneumonia possuíam etiologia viral pela SARS-CoV-2, assim denominado, um betacoronavírus, pertencente aos coronavírus humanos (HCoVs), com sequência genética e estrutura viral semelhantes ao SARS-CoV (70% de similaridade) e MERS-CoV (40% semelhante) (ZHOU *et al.*, 2020). Os HCoVs são vírus envelopados, com material genético composto por RNA de fita simples. Pertencem à subfamília *Coronavirinae*, à família *Coronaviridae* e à ordem Nidovirales. Dentro desse grupo, podemos destacar quatro gêneros distintos: Alphacoronavírus (α CoV), Betacoronavírus (β CoV), Deltacoronavírus (δ CoV) e Gammacoronavírus (γ CoV). Pesquisas revelam que os hospedeiros virais dos primeiros dois gêneros descritos acima são roedores e morcegos, de forma que espécies aviárias costumam estar relacionadas aos dois últimos gêneros citados (CHAN *et al.*, 2020).

Os HCoVs englobam um grupo de patógenos considerados de baixa relevância clínica, uma vez que costumam causar no indivíduo saudável um “resfriado comum”. No entanto, antecedente à pandemia da doença Covid-19, dois desses patógenos foram responsáveis por epidemias globais com altas taxas de morbidade e mortalidade: o SARS-CoV e o MERS-CoV (PAULES *et al.*, 2020).

Em 2002, na província de Guangdong, na China, uma epidemia causada pelo vírus SARS-CoV atingiu cerca de 29 países em todo o globo, levando à morte de 916 pessoas pela Síndrome Respiratória Aguda (SRA). Foram reportados à OMS 8.908 pessoas infectadas. Acredita-se que a fonte de propagação tenha sido a ingestão de gatos-almiscarados (civetas) contaminados pelo vírus por meio do contato com morcegos. Tempos depois, em 2012, houve um novo registro de infecção pelos coronavírus em humanos, ocasionando uma nova síndrome respiratória, agora, pelos MERS-CoV na Arábia Saudita. Nesse caso, a transmissão foi regional, totalizando 27 países afetados, com 2.254 pessoas infectadas (de 2012 a 16 de setembro de 2018) e 800 mortes. Relatos indicam que a fonte de transmissão se deu por camelos dromedários infectados pelo vírus, após contato com morcegos, que serviram como reservatórios para o vírus (SONG *et al.*, 2019).

Quanto ao mecanismo de entrada do patógeno SARS-CoV-2 no organismo humano, evidências, publicadas em 2020, da Sociedade Europeia de Cardiologia, apontam a associação do vírus à enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). Essa enzima funciona como um receptor viral e está amplamente distribuída nos tecidos, incluindo células epiteliais alveolares pulmonares, endotélio vascular, coração, rins e testículos (SAMA *et al.*, 2020).

Entre os fatores de risco que favorecem a gravidade clínica com repercussões em disfunções orgânicas, tais como sepse, síndrome do desconforto respiratório, lesão cardíaca aguda e injúria renal aguda, destacam-se: idade avançada, comorbidades cardiovasculares e pulmonares (WANG *et al.*, 2020).

Um estudo de coorte publicado na revista médica *The Lancet* analisou os principais sintomas relatados em pacientes com infecção pela Covid-19. A maioria dos pacientes tiveram pneumonia grave, alguns com consequente SRA, de forma que pacientes com esses aspectos necessitaram de internação em Centros de Terapia Intensiva (CTI) e oxigenoterapia, quadro semelhante à infecção causada por SARS-CoV. Outros sinais e sintomas incluíram: febre, tosse seca, dispneia e opacidade bilateral em vidro fosco evidenciada em tomografia computadorizada.





Alterações de olfato e paladar estão entre os sintomas mais prevalentes na fase aguda da Covid-19, variando de hiposmia e hipogeusia até anosmia e ageusia, podendo ocorrer também parageusia e percepções distorcidas ou alucinatórias de odores. Poucos pacientes apresentaram rinorreia, espirros, dor de garganta e diarreia. Em análise laboratorial, verificou-se a presença de citocinas pró-inflamatórias no soro associadas à inflamação pulmonar e a danos extensos, tais como: interleucina - 1 beta (IL-1B), interferon gama (IFN γ), proteína 10 induzida por interferon gama (IP10) e proteína-1 quimioatraente de monócito (MCP1) (HUANG *et al.*, 2020; ERCOLI *et al.*, 2021).

O diagnóstico da Covid-19 baseia-se no teste da reação em cadeia da transcriptase reversa polimerase. O exame é realizado em tempo real utilizando-se primers específicos com a capacidade de detectar o material genético do SARS-Cov-2. Os vírus RNA, tal como é o caso do vírus em questão, possuem uma gama de variações e desvios genéticos, o reflexo dessa condição pode levar à discrepância entre os primers e a sonda de detecção, o que pode resultar em resultados falsos negativos (AMAWI *et al.*, 2020).

O tratamento até o presente momento não foi globalmente definido, tem-se, portanto, como terapêutica, controle das manifestações clínicas, suporte ventilatório e manejo das complicações. Alguns medicamentos despontaram no início da pandemia com potencial no tratamento, todavia as evidências científicas não foram satisfatórias, são eles: lopinavir, ritonavir, remdesivir, umifenovir, tenofovir disoproxil, lamivudina, peptídeos baseados em ECA2 e medicina tradicional chinesa. Dentre esses, a eficácia do Remdesivir é a mais palpável na literatura até o presente momento (LAI *et al.*, 2020).

Uma série de medicamentos antivirais foram testados para conter a replicação viral do SARS-CoV-2. Dentre as medicações já citadas, teve destaque o remdesivir (fármaco proposto na terapêutica da infecção pelo vírus Ebola). Em observações realizadas em pacientes infectados em Wuhan, notou-se redução da febre, melhorias nos exames de imagem (tomografia computadorizada – TC) e lenta progressão da doença (ZHOU *et al.*, 2020).

A CQ e a hidroxicloroquina (HCQ) têm sido alvo de debates mundiais devido ao seu provável potencial no tratamento da Covid-19. Tal é sua importância científica que esse fármaco foi adicionado ao *Guidance for Corona Virus Disease 19: Prevention, Control, Diagnostic and Management*, da China, publicado em fevereiro de 2020 (GAO; HU, 2020).

A cloroquina é uma quinina acidotrópica da amina sintetizada a fim de ser um substituto do quinino natural. A HCQ é um análogo da cloroquina, diferindo da segunda pela presença de um grupo hidroxila no final da cadeia lateral. Ambos os fármacos possuem farmacocinéticas parecidas, rápida absorção gastrointestinal e eliminação renal. Suas indicações clínicas e o limiar da dose tóxica diferem em pequenos detalhes. O efeito mediador, em que se pesquisa acerca do potencial de ação da cloroquina no vírus responsável pela Covid-19, diz respeito ao seu mecanismo de inibir as alterações celulares que induzem a ligação de partículas virais aos seus respectivos receptores na superfície celular. Dada essa atribuição, *in vitro*, a cloroquina foi responsável pelo déficit na glicosilação do receptor responsável pela ligação ao SARS-CoV-2, o ECA2 (DEVAUX *et al.*, 2020).

Essa classe de medicamento é utilizada em todo o mundo há cerca de 70 anos, sendo inclusa na lista de medicamentos essenciais da OMS. Possui um preço acessível e um perfil de segurança aceitável, o que facilitaria seu uso nos protocolos de atendimento. *In vitro*, a cloroquina atuou na limitação da replicação do SARS-CoV-2. Contudo, sua eficácia, efeitos sistêmicos e efeitos colaterais ainda são incertos no tratamento da pneumonia desencadeada pela Covid-19 (CORTEGIANI *et al.*, 2019).

O *Food and Drug Administration* (FDA), em 27 de março de 2020, autorizou a alguns países o uso de três medicamentos, haja vista a emergência de saúde pública, foram eles: fosfato de cloroquina, sulfato de HCQ e remdesivir. O remdesivir, ao contrário dos demais medicamentos, era autorizado apenas sob condições de estudos compulsivos e, apesar de sua recente liberação visto seus resultados promissores, seu uso limita-se a alguns critérios: pode ser utilizado para tratamento de adultos e crianças com Covid-19 suspeitos ou confirmados e naqueles que tem saturação de oxigênio menor ou igual a 94% em ar ambiente.





Sua administração é por meio de infusão intravenosa, conforme os regimes de dosagem estabelecidos nas fichas técnicas de autorização (ISON; WOLFE; BOUCHER, 2020).

Além disso, a azitromicina (AZ) é um antibiótico macrolídeo de amplo espectro, com meia-vida longa e grande volume de distribuição. A AZ não é aprovada para o tratamento de infecções virais e não há evidências clínicas randomizadas, bem controladas e prospectivas para apoiar a terapia com AZ na Covid-19. No entanto, existem protocolos em que alguns hospitais começaram a incluir AZ em combinação com HCQ ou CQ para tratamento de Covid-19 (DAMLE *et al.*, 2020).

Nesse contexto, o Ministério da Saúde (MS) do Brasil, na tentativa de protocolar e padronizar uma abordagem terapêutica, instituiu, por algum tempo, até o primeiro semestre de 2021, a AZ na intervenção de quadros graves. Tal designação, entretanto, não exclui outros métodos paliativos de suporte à vida e está sujeita a modificações conforme novas pesquisas e constatações científicas acerca da eficácia desse medicamento no panorama da Covid-19 (BRASIL, 2020).

Outro aspecto em relação à terapêutica durante a pandemia da Covid-19 é sobre a eficácia dos corticosteroides, na medida que a pandemia tem sido um poderoso estímulo para a pesquisa clínica que aborda essa vertente. Em 24 de julho de 2020, foram registrados em “ClinicalTrials.gov” (CLINICAL TRIALS. GOV, 2020) 55 estudos de corticosteroides para o tratamento da Covid-19. Identificando a urgência de se obterem dados fidedignos sobre a eficácia dos corticosteroides para orientar o gerenciamento clínico, o Grupo de Trabalho de Caracterização e Gerenciamento Clínico da OMS elaborou um protocolo para uma meta-análise prospectiva de ensaios clínicos randomizados em andamento (THOMAS *et al.*, 2020).

Por outro lado, as observações clínicas e as evidências laboratoriais ratificam que a coagulopatia é um fenômeno comum na Covid-19. Diversos pacientes infectados com SARS-CoV-2 que não apresentavam outros fatores de risco para trombose, sofreram de numerosos eventos trombóticos, como trombose microvascular, tromboembolismo venoso, embolia pulmonar e trombose arterial aguda (KLOK *et al.*, 2020). Apesar de a patogênese da coagulopatia na Covid-19 não estar totalmente esclarecida, vários sistemas podem estar envolvidos aqui. Para diferentes infecções graves, englobando infecção pulmonar, as fundamentais causas do distúrbio de coagulação incluem a produção excessiva de citocinas inflamatórias, níveis aumentados de padrões moleculares associados a danos, estimulação da morte celular e dano endotelial vascular (HELMS *et al.*, 2020).

Da mesma forma, a infecção por SARS-CoV-2 poderia levar a uma tempestade de citocinas com a ativação de leucócitos, endotélio e plaquetas, o que acarretaria em suprarregulação do fator tecidual, ativação da coagulação, geração de trombina e formação de fibrina (SARA, 2011; ENGELMANN; MASSBERG, 2013). Outrossim, como o SARS-CoV-2 revela grande afinidade para a ECA2 expressa nas células endoteliais, a ativação das células endoteliais pode ser um mecanismo específico para a trombose induzida por Covid-19 (ZHANG *et al.*, 2020). Além disso, foi verificada hipoxemia grave de pacientes com a Covid-19, que pode culminar em vasoconstrição, diminuindo o fluxo sanguíneo e gerando a oclusão vascular (GRIMMER; KUEBLER, 2017). A hipóxia também ativa os fatores induzíveis por hipóxia e diminui a hidroxilação, resultando na indução ou inibição de muitos genes, incluindo o inibidor 1 do ativador do plasminogênio (PAI-1) e o fator tecidual (GUPTA; ZHAO; EVANS, 2019).

A heparina, um polissacarídeo natural, é largamente utilizada como agente anticoagulante com biodisponibilidade, segurança, estabilidade e perfis farmacocinéticos bem definidos (LINDAHL; LI, 2020; THACHIL, 2020). Além disso, a heparina apresenta outras atividades biológicas, dentre elas o aumento da liberação de lipase hepática e lipase lipoproteica (PERSSON; NILSSONEHLE, 1990), suprimindo a ativação do complemento (BOACKLE *et al.*, 1983), inibindo a angiogênese (FOLKMAN *et al.*, 1983) e modulando o progresso do tumor e metástase (ATALLAH *et al.*, 2020). Curiosamente, a heparina também mostra uma atividade de amplo espectro contra uma infinidade de vírus distintos (BABA *et al.*, 1988; HOWELL *et al.*, 1996; ZHANG *et al.*, 2010). Dada a visão atual sobre a atividade farmacológica e eficácia clínica da heparina, em muitos serviços de saúde essa vem sendo adotada como uma terapia eficaz contra a Covid-19 e, deste modo, isso justifica a sua investigação científica.





Outra consoante à questão da pandemia da Covid-19 diz respeito às demandas de nosso sistema de saúde para cuidar desses indivíduos, representando um grande desafio para os provedores e o impacto financeiro será impressionante. Muitos desses pacientes com múltiplas doenças complexas são idosos e respondem por numerosos serviços de emergência e internações hospitalares, bem como pela alta utilização de unidades de terapia intensiva (UTI) e cuidados paliativos, uma vez que a doença se configurou no cenário mundial como uma das principais causas de mortalidade e morbidade. Estima-se que aproximadamente 5% de nossos pacientes consomem 60% de nossos gastos com saúde. Muito disso é gasto em seu último ano de vida e, frequentemente, em sua última internação hospitalar (BORASIO *et al.*, 2020).

A Associação Internacional de Cuidados Paliativos e Hospitais (IAHPC), juntamente à OMS e seguindo as recomendações da Comissão Lancet sobre o acesso global a cuidados paliativos, revisou e publicou uma atualização sobre CP a partir de consenso sobre uma definição que foque no alívio do sofrimento, e que também seja oportuno e aplicável a todos os pacientes, independentemente do diagnóstico, prognóstico, localização geográfica, etapa do cuidado ou nível de renda. Na última revisão a OMS alterou a definição para “uma abordagem que melhora a qualidade de vida dos pacientes (adultos ou crianças) e de seus familiares que enfrentam problemas associados a doenças que ameaçam a vida. Previne e alivia sofrimento por meio da investigação precoce, avaliação correta e tratamento da dor e de outros problemas ‘físicos, psicossociais ou espirituais’”. Cuidados paliativos são, portanto, os cuidados holísticos ativos de indivíduos de todas as idades com graves sofrimentos relacionados à saúde devido a doenças graves e, especialmente, daqueles que estão perto do fim da vida. Tem como objetivo melhorar a qualidade de vida dos pacientes, seus familiares e seus cuidadores (RADBRUCH *et al.* 2020).

As equipes paliativas geralmente consistem em um médico, enfermeiro e / ou assistente médico, gerente de caso, assistente social e capelão. As equipes de consulta de cuidados paliativos devem estar disponíveis por telefone para orientar as equipes primárias sobre as questões relacionadas a pacientes com Covid-19 gravemente enfermos. Eles devem se preparar para fornecer cursos intensivos em medicina paliativa para profissionais de saúde na linha de frente. As equipes devem considerar ter pontos de discussão disponíveis para as necessidades que provavelmente surgirão no cuidado de pacientes com Covid-19, tais como: controle de tosse, secreções e falta de ar; comunicação de decisões de triagem; e gestão do luto familiar. Se as equipes primárias ficarem sobrecarregadas com os pacientes, os serviços de consulta de cuidados paliativos com capacidade podem compensar a responsabilidade de manter as famílias dos pacientes informadas. É especialmente importante garantir que as famílias sejam informadas quando os pacientes pioram e/ou morrem (POWELL; SILVEIRA, 2020).

O estudo *Landmark SUPPORT* que ajudou a definir os cuidados paliativos como uma especialidade foi publicado em 1996. O estudo destacou várias deficiências na prestação de cuidados no fim da vida. Ele observou que apenas 47% dos médicos sabiam quando seus pacientes preferiram evitar a ressuscitação cardiopulmonar. Descobriu ainda, que 46% das ordens de não reanimação foram escritas dentro de dois dias após a morte. Trinta e oito por cento dos pacientes que morreram passaram pelo menos 10 dias em uma UTI. Os familiares relataram dor moderada a intensa pelo menos metade do tempo para 50% dos pacientes conscientes que morreram no hospital. Infelizmente, em mais de 20 anos desde a publicação deste estudo, não houve melhora significativa nessas estatísticas (THE SUPPORT, 1995). Em linhas gerais, este estudo enfatiza a necessidade de mais melhorias no atendimento ao paciente e na educação médica no campo dos cuidados paliativos.





Há algumas evidências recentes que mostram tendências positivas em direção a cuidados de final de vida mais apropriados. As mudanças se relacionam especialmente à utilização de enfermarias e UTI. Isso foi acompanhado por um aumento e depois um declínio nas transições de cuidados de saúde durante os últimos três dias de vida. A diminuição nas transições de cuidados incluiu uma redução nas hospitalizações e transferências de Instituições de Longa Permanência. Assim, verificou-se que a utilização de cuidados paliativos, bem como o tempo de permanência no hospital, também aumentou. Esses dados fornecem evidências de melhorias adicionais nos cuidados e na utilização do fim da vida. Os pacientes que morreram enquanto recebiam cuidados paliativos aumentaram de 21,6% em 2000 para 50,4% em 2015. O número de mortos recebendo 3 dias ou menos de cuidados paliativos diminuiu de 9,8% em 2009 para 7,7% em 2015 (TENÓ *et al.*, 2018).

Tendo em vista todas essas considerações, as altas taxas de morbidade e mortalidade que a doença causada pela infecção do SARS-CoV-2 tem causado globalmente, e a vulnerabilidade dos pacientes para cuidados paliativos, o presente trabalho tem por objetivo apresentar atualizações sobre os cuidados paliativos no contexto da Covid-19 em forma de revisão bibliográfica.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica de artigos publicados de 2019 até outubro de 2021 que atenderam ao objetivo desse estudo, que diz aos principais cuidados paliativos instituídos na abordagem da Covid-19. Portanto, para a seleção dos artigos foram utilizados os seguintes descritores, (DeCS) e termos livres, os quais consistiram em isolados: coronavírus; Covid-19; infecção pelo coronavírus; vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS); Coronavírus Humano NL63 e cuidados paliativos. Foi elaborada uma estratégia de busca com associação de operadores booleanos adaptada às bases de dados, como (*coronavírus OR Covid-19 OR infecção pelo coronavírus OR vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave OR Coronavírus Humano NL63*) AND *cuidados paliativos*.

O levantamento dos dados ocorreu nos meses de janeiro a outubro de 2021. Por se tratar de evidências internacionais, foram estabelecidas as seguintes fontes de informação: Biblioteca Virtual de Saúde (Bvs), *Web of Science* (WOS); periódico da *Capes*; *Scientific Electronic Library Online* (SciELO); *US National Library of Medicine National Institutes of Health* (PUBMED) e *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS).

Foram elencados como critérios de elegibilidade: artigos de periódicos online; disponíveis na íntegra; publicados em português, inglês e chinês. Dentro das circunstâncias descritas, foram excluídos os artigos duplicados, remanescendo 750 artigos selecionados, dos quais 150 foram utilizados como base bibliográfica para confecção desse trabalho, uma vez que responderam às questões norteadoras já citadas do objeto de estudo.

Por conseguinte, esta revisão seguiu as seguintes etapas: 1) delimitação do tema; 2) levantamento das publicações existentes sobre a temática; 3) seleção, leitura e fichamento das informações relevantes; e 4) avaliação crítica (comparação, buscando identificar e agrupar discordâncias e concordâncias, entre vários autores) (NORONHA; FERREIRA, 2000). Após o desenvolvimento dessas etapas, optou-se por seccionar a discussão a partir dos seguintes itens: “História natural”; “Via de Transmissão”; “Ciclo de vida celular do SARS-CoV-2”, “Resposta imune”, “Fase imunopatogênica”, “Coagulopatia e trombose”, “Avaliação e diagnóstico”, “Arsenal terapêutico empírico”, “Conceito de Cuidados Paliativos”, “Modalidades assistenciais dos cuidados paliativos”, “Habilidades comunicativas sobre o prognóstico”, “Eficácia dos cuidados paliativos”, “Covid-19 e os cuidados paliativos” e “Considerações finais”.





DESENVOLVIMENTO

História Natural

Os primeiros casos da Covid-19 foram verificados no final de dezembro de 2019 em Wuhan, na China, e a doença se converteu em uma pandemia em poucas semanas. Em 30 de setembro de 2020, mais de 33 milhões de casos foram relatados mundialmente, com mais de 1 milhão de mortes (GAUTRET *et al.*, 2020).

A epidemia do SARS-CoV-2 apresentou uma curva de incidência do tipo de sino ou de Bell, que é uma curva comum de epidemia (SCHANZER *et al.*, 2010). Nos países ocidentais, no hemisfério norte, o surto reduziu consideravelmente durante a primavera, tal como epidemias derivadas de outros vírus respiratórios. Em seguida, o número de casos elevou outra vez em diversos países (COLSON *et al.*, 2020).

Além disso, muitos estudos identificaram respostas imunes ao SARS-CoV-2 em indivíduos não expostos. Desse modo, um estudo encontrou linfócitos CD4 + específico circulante de SARS-CoV-2 e células T CD8 + em aproximadamente 20 - 60% das pessoas não expostas ao SARS-CoV-2 amostrados entre 2015 e 2018 (GRIFONI *et al.*, 2020). Como os quatro coronavírus 229E, NL63, OC43 e HKU1 circulam endemicamente em todo o mundo e infectam humanos densamente durante os primeiros anos de vida, a exposição a esses vírus pode ter conferido imunidade cruzada ao SARS-CoV-2 de forma preferencial para crianças, justificando muitos estudos em que crianças com menos de 10 anos não eram diagnosticadas com SARS-CoV-2 (NICKBAKHSH *et al.*, 2020). Contudo isso não possibilita ainda afirmar a possibilidade de ocorrência de duas infecções em um intervalo de algumas semanas, e permaneceria de qualquer forma anedótica no conhecimento atual (GAUTRET *et al.*, 2020).

Por meio do histórico da infecção por coronavírus, é possível identificar basicamente três estágios ou fases na história natural da Covid-19, em relação à gravidade da doença. A primeira fase corresponde ao início da doença, sendo caracterizada pelo desenvolvimento de sintomas semelhantes aos da influenza de leve a moderado (CHAN *et al.*, 2020; KONG *et al.*, 2020).

Nesta fase, o vírus pode ser detectado por análise molecular via reação em cadeia da polimerase-transcriptase reversa (RT-PCR) e a maioria dos pacientes pode ser assintomáticos e mesmo assim transmitir a doença para outras pessoas. X% dos indivíduos diagnosticados evoluem para a segundo estágio conhecido como fase pulmonar. Nesta fase é possível detectar sintomas semelhantes aos da pneumonia como opacidades pulmonares observadas na radiografia de tórax ou opacidades com aspecto de vidro fosco na TC (ZHOU *et al.*, 2020).

O quadro de pneumonia pela Covid-19 apresenta características particularmente distintas, como hipoxemia grave, frequentemente associada à complacência do sistema respiratório quase normal, com graus variáveis de gravidade. Dependendo da gravidade da fase 2, os pacientes podem melhorar ou piorar com a necessidade de intubação e ventilação. Quando isso acontece, são detectados pacientes típicos da fase 3 que é caracterizada por hiperinflamação e sepse dos pulmões, de modo que o paciente frequentemente requer cuidados em CTI e a maioria deles infelizmente não consegue superar a infecção (GATTINONI *et al.*, 2020).





Via de transmissão

A principal via de transmissão do SARS-CoV-2 é de pessoa para pessoa por meio de gotículas respiratórias e contato com a pele, com período de incubação de 2–14 dias (tempo médio de incubação de aproximadamente seis dias). Além de sua presença em esfregaços nasofaríngeos, lavagem broncoalveolar e expectoração, o SARS-CoV-2 foi encontrado por intermédio de técnicas moleculares na saliva, fezes, urina, sangue, lágrimas e secreções conjuntivais. Os vírus vivos foram constatados nas fezes, incluindo fezes não diarreicas, sugerindo que o SARS-CoV-2 poderia ser transmitido por meio de dejeções (WANG *et al.*, 2020).

Sua verificação molecular ao redor do vaso sanitário (maçaneta, superfície do vaso sanitário e lavabos) no quarto de um paciente que não teve diarreia, mas que apresentou amostras de fezes positivas para SARS-CoV-2, sustenta a hipótese de que a eliminação viral fecal pode estar envolvida na transmissão (ONG *et al.*, 2020). Vírus vivos também foram observados na saliva. Como a saliva pode ser liberada pela tosse e o vírus da gripe pode estar presente nas gotículas respiratórias, mesmo durante a respiração normal, o SARS-CoV-2 pode ser transmitido pela saliva direta ou indiretamente, mesmo em pacientes sem tosse ou outros sintomas respiratórios (TO *et al.*, 2020). Já foi descoberto que portadores assintomáticos podem dispersar SARS-CoV-2 (ROTHER *et al.*, 2020). Embora o SARS-CoV-2 tenha sido detectado nas lágrimas e secreções conjuntivais de pacientes com Covid-19 com conjuntivite, sua transmissão pela via conjuntival ainda não foi confirmada (LIU; SUN, 2020).

A transmissão nosocomial, abrangendo surtos de SARS-CoV-2, aconteceram. Todavia, a transmissão direta é a rota mais comum de transmissão, embora superfícies contaminadas em instalações de saúde são uma importante fonte. Um grande estudo ambiental foi realizado em um CTI e numa enfermaria geral do *Hospital Wuhan Huoshenshan*. Os ácidos nucleicos do SARS-CoV-2 foram identificados em superfícies que eram tocadas com frequência, por exemplo: em mouses de computador, latas de lixo e corrimãos das camas dos pacientes, mas também foram verificados no chão, esporadicamente em maçanetas, nos punhos e nas luvas da equipe médica. Da mesma forma, os ácidos nucleicos também foram visualizados no ar do quarto de um paciente, com uma estimativa de que a distância de transmissão do SARS-CoV-2 poderia ser de cerca de quatro metros de um leito de enfermaria para outro. Entretanto uma vez que a detecção de ácidos nucleicos não revela a quantidade de vírus viável e a dose infecciosa mínima é desconhecida, a distância da transmissão do aerossol não pode ser estritamente estipulada. Esses dados resultam em risco de infecção para o pessoal médico e outros contatos próximos (GUO; WANG; ZHANG *et al.*, 2020)

Alguns aspectos dignos de nota sobre a transmissão:

- Dá-se majoritariamente através do contato com gotículas respiratórias de um indivíduo contaminado, e, em proporções menores, com superfícies infectadas. Ressalta-se ainda a propagação por meio de partículas de aerossol (GANYANI *et al.*, 2020).
- A sintomatologia é variada, entretanto alguns sintomas, sozinhos ou em associação, são relatados com mais frequência nos pacientes hospitalizados, dentre os quais pode-se destacar os seguintes em ordem decrescente de frequência: febre, tosse seca, dispneia, fadiga, mialgia, alterações gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreia), cefaleia, rinorreia, anosmia e ageusia (MAO *et al.*, 2020; ERCOLI *et al.*, 2021).
- Entre as alterações laboratoriais aparecem com mais frequência nos pacientes hospitalizados: linfopenia; elevação da taxa de sedimentação de eritrócitos, da proteína C reativa, da ferritina, do fator de necrose tumoral- α , das interleucinas IL-1 e IL-6; ação da coagulação anormal (prolongação do tempo de protrombina, trombocitopenia, D-dímero elevado, baixa do fibrinogênio) (LEVI *et al.*, 2020).





- Quanto às alterações radiográficas é comum a visualização de infiltrado bilateral com predomínio pelos lobos inferiores do pulmão e opacidade do tipo vidro fosco bilateral com predomínio também nos lobos inferiores. Na tomografia computadorizada de tórax pode-se observar consolidação pulmonar (GAUTRET *et al.*, 2020).
- Afetando vários sistemas, a Covid-19 possui um espectro de complicações muito grande, das quais podemos destacar em ordem decrescente de ocorrência: pneumonia (75%); lesão hepática aguda (19%); Síndrome da Angústia Respiratória Aguda - SDRA (15%); lesão cardíaca (insuficiência cardíaca aguda, arritmia, miocardite); alterações vasculares resultando em eventos tromboembólicos venosos e arteriais (10 a 25%); lesão renal aguda (9%); alterações neurológicas (8%); choque (6%) e doença cerebrovascular aguda (3%) (LONG *et al.*, 2020; MORALES *et al.*, 2020).
- São relatadas na literatura algumas complicações raras, como a tempestade de citocinas e a síndrome de ativação macrofágica (GAUTRET *et al.*, 2020).

Ciclo de vida celular do SARS-Cov-2

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA envelopado circundado por glicoproteínas de pico. O vírus adentra nas células por meio da fusão da membrana. A primeira etapa do ciclo replicativo do SARS-CoV-2 é a ligação do vírus à glicoproteína da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2). As sequências de aminoácidos do domínio de ligação ao receptor (RBD) presentes na proteína spike S1 interagem com a região N-terminal 30-41 e 82-93 da ECA2 que contém vários locais para N-glicosilação. Uma protease de superfície celular, a serina protease transmembranar 2 (TMPRSS2), é responsável pela clivagem do pico permitindo a conformação apropriada para o pico S2 para expor o peptídeo de fusão oculto para inserção nas bicamadas lipídicas da membrana celular. O nucleocapsídeo viral é, assim, entregue no citoplasma através da vesícula endocítica. Após a acidificação do endossomo, a ação da catépsina possibilita o desencapsulamento do RNA genômico e das enzimas necessárias para sua replicação. O RNA genômico é usado como um modelo pela replicase para sintetizar os RNAs genômicos de sentido negativo (anti-genoma), que são usados como modelos para sintetizar os genomas de sentido positivo da progênie e os RNAs subgenômicos. De maneira semelhante ao SARS-CoV, os dois terços proximais 5' do genoma viral do SARS-CoV-2 são traduzidos em poliproteínas que dão origem a várias proteínas não estruturais (Nsps) após o processamento autoproteolítico. Entre as Nsps, Nsp12 é uma RNA polimerase dependente de RNA, Nsp3 e Nsp5 são proteinases, Nsp13 é uma helicase, Nsp14 e Nsp15 são ribonucleases, e Nsp14 é uma metiltransferase (envolvida na formação de capa de RNA). A terceira sequência 3' proximal serve como molde para vários RNAs mensageiros (mRNAs) subgenômicos que codificam a estrutura viral (o pico / S, o envelope / E, a membrana / M e o nucleocapsídeo / N) e proteínas acessórias. O S, as proteínas E e M são sintetizadas e ancoradas no retículo endoplasmático (RE) com a proteína N traduzida no citosol. Modificações pós-translacionais de proteínas virais ocorrem dentro do retículo endoplasmático e vesículas da rede trans-Golgi. Após a montagem no compartimento intermediário ER-Golgi (ERGIC), em que a proteína E desempenha um papel essencial na montagem do vírus e a proteína M madura molda o vírus, vírions maduros são liberados de vesículas de parede lisa por exocitose (PERLMAN; NETLAND, 2009; BOUVET *et al.*, 2010; FUNG; LIU, 2014; HOFFMANN *et al.*, 2020).





Resposta imune

As respostas imunes modificam o curso clínico da Covid-19. Uma característica relevante da doença é o episódio, em 10–20% dos pacientes, de uma deterioração súbita 7–10 dias após o início dos sintomas, elevando o risco de insuficiência respiratória aguda (IRpA), falência de órgãos e, em último caso, óbito. Pesquisas iniciais relataram linfopenia afetando essencialmente células T e B, neutrofilia e redução da contagem de eosinófilos e monócitos (HUANG *et al.*, 2020; QIN *et al.*, 2020).

O grau de eosinopenia, linfopenia e neutrofilia, esta última às vezes expressa como a proporção de neutrófilos/linfócitos, foi relacionado e foi preditivo de gravidade clínica. Em casos graves, a indução deficiente de interferons tipo I no estágio inicial, níveis aumentados de algumas, mas não todas as citocinas pró-inflamatórias, mais notavelmente interleucina (IL) -6, níveis aumentados da citocina reguladora IL-10, uma assinatura autoimune, e uma resposta inconsistente de anticorpos específicos ao SARS-CoV-2 foram constatados (HARZALLAH; DEBLIQUIS; DRÉNOU, 2020; HADJADJ *et al.*, 2020).

Estudos de tecidos evidenciaram que o tropismo pulmonar do SARS-CoV-2 tinha como alvo as células alveolares. Lesões pulmonares graves foram relacionadas a infiltrados mononucleares intersticiais dominados por linfócitos, CD4, células T⁺ e CD8⁺, edema pulmonar, formação de membrana hialina e descamação de pneumócitos sem evidência histopatológica de eosinófilos sequestrados (XU *et al.*, 2020). Monócitos e macrófagos imunossupressores e inflamatórios residentes ou recrutados (CD14⁺ HLA-DR^{lo/neg}) tendem a substituir macrófagos alveolares residentes protetores. Desse modo, a passagem sistêmica de altos níveis de citocinas produzidas nos pulmões pode levar a uma síndrome de falha multivisceral (QIN *et al.*, 2020).

A neutrofilia está associada a uma formação aumentada de armadilhas extracelulares (NETose), contribuindo para a inflamação, desregulação de citocinas e manifestações autoimunes e trombóticas (BOURBOULIS *et al.*, 2020). Foi relatado que o SARS-CoV-2 infecta linfócitos T e macrófagos, resultando em apresentação de antígeno prejudicada, aumento da produção de IL-6 e, possivelmente, apoptose de linfócitos em órgãos linfóides (FENG *et al.*, 2020).

A polarização da resposta Th1 está envolvida no controle eficiente do SARS-CoV-1, mas não da infecção pelo SARS-CoV-2. O reconhecimento de células T reativas cruzadas entre o coronavírus humano sazonal circulante (HCoV), o SARS-CoV e o SARS-CoV-2 e anticorpos com reatividade cruzada entre SARS-CoV-2 e SARS-CoV foram relatados (LV *et al.*, 2020). Recentemente, Grifoni e colaboradores (2020) utilizaram antígeno leucocitário humano (HLA) de classe I e II e megapools de peptídeos previstos detectaram CD4⁺ específico circulante de SARS-CoV-2 e células T CD8⁺ em 100% e ≈70% dos pacientes com Covid-19 resolvido, respectivamente. Curiosamente, essas células também foram detectadas em ≈20-60% dos indivíduos não expostos ao SARS-CoV-2 coletados entre 2015 e 2018. Também deve ser observado que todos os 20 indivíduos não expostos ao SARS-CoV-2 exibiram IgG para HCoV-OC43 e HCoV-NL63. Outro estudo relatou a presença de respostas humorais anti-SARS-CoV-2 eliciadas por pacientes previamente infectados com coronavírus endêmicos, mas se esses anticorpos conferem proteção contra SARS-CoV-2 permanece controverso (NG *et al.*, 2020).

Considerando o exposto, é postulado que a infecção anterior com HCoVs causando infecção respiratória superior pode conferir imunidade celular SARS-CoV-2 como resultado da reatividade cruzada celular T CD4⁺ (GAUTRET *et al.*, 2020).

Em relação à resposta de anticorpos, entre 47% e 100% dos pacientes com Covid-19 soroconvertem em 15 dias após o início dos sintomas. A recuperação após as formas leves ou moderadas está associada a anticorpos neutralizantes, enquanto os pacientes com formas graves da doença apresentam níveis iniciais e elevados de anticorpos não neutralizantes e possivelmente deletérios (LONG *et al.*, 2020).





Os fenômenos trombóticos e a síndrome tromboinflamatória obstrutiva dos vasos pulmonares influenciam nas apresentações graves da COVID-19. Semelhante ao SARS-CoV-1, uma assinatura autoimune incluindo anticorpos antifosfolípidios, por exemplo, anticardiolipina, anti- $\beta 2$ glicoproteína 1, estão presentes em pacientes infectados com SARS-CoV-2 (ZHANG *et al.*, 2020). A IgG anticardiolipina aCL foi relacionada à gravidade. Supõe-se que marcadores autoimunes estão relacionados à ocorrência de fenômenos tromboembólicos, mas faltam evidências diretas. O anticoagulante lúpico também foi relatado como um achado possivelmente frequente em até 25 de 56 pacientes (45%), mas, novamente, a relação causal ou preditiva de eventos trombóticos durante a Covid não foi investigada (HARZALLAH; DEBLIQUIS; DRÉNOU, 2020).

Para sintetizar, o entendimento atual das respostas imunológicas ao SARS-CoV-2 é a de uma escolha precoce entre duas vias diferentes. Um monócito-macrófago eficiente, $CD4^+$ e $CD8^+$. A resposta celular T acompanhada por uma resposta inflamatória controlada permite o controle do vírus e uma recuperação rápida. De outra forma, um estado de desregulação imunológica suscitado por SARS-CoV-2 relacionado a baixos níveis de interferons do tipo I, um estado inflamatório impulsionado por IL-6 com monócitos e macrófagos imunossupressores e inflamatórios, uma apresentação de antígeno defeituosa, uma extensa imunopatogênese de órgão. A exuberante resposta anti-SARS-CoV-2 e de anticorpos autoimunes está correlacionada a formas graves da doença. A investigação da resposta imune SARS-CoV-2 já forneceu *insights* sobre diversas terapias imunomoduladoras, de moléculas reaproveitadas (antimaláricos, clorpromazina, antibióticos) a antivirais e anticorpos monoclonais direcionados a citocinas (anti-IL-6, anti-IL-1) ou vias inatas (complemento C5 / C5a). Se a reatividade cruzada do $CD4^+$, epítomos de linfócitos de células T e anticorpos com HCoV sazonal podem proteger contra SARS-CoV-2 e SARS-CoV precisa ser mais estudado (GAUTRET *et al.*, 2020).

Fase imunopatogênica: a tempestade de citocinas

Aproximadamente no décimo dia de infecção, a pneumonia pertinente à Covid-19 pode evoluir para IRpA devido à síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) que demanda admissão em CTI e oxigênio de alto fluxo ou ventilação mecânica, com um prognóstico, por vezes, desfavorável. Os mecanismos subjacentes dessas complicações são imunológicos, e não decorrentes do próprio vírus, que, na maioria dos casos, não é mais detectável nesta fase (WANG *et al.*, 2020).

A permanência da detecção de RNA viral em amostras respiratórias foi notada até três semanas após o início da doença e em 10–20% dos pacientes no dia 10. Porém, a doença em alguns pacientes piorou, enquanto o vírus não era mais detectável usando métodos convencionais de detecção (WANG *et al.*, 2020). Não se pode descartar que, apesar de não detectado, o vírus ainda estava presente em reservatórios celulares não acessíveis para detecção e pode continuar a ativar uma resposta pró-inflamatória. Todavia, é provável que o vírus tenha provocado uma reação pró-inflamatória que se autoamplifica quando o vírus não está mais presente no trato respiratório (GAUTRET *et al.*, 2020).

Concentrações de citocinas inflamatórias circulantes aumentadas foram encontradas em pacientes, a saber: interleucina (IL) - 1β , IL-6, proteína-1 quimioatraente de monócito (MCP-1), proteína 10 induzida por interferon gama (IP-10), proteína-1 alfa inflamatória macrofágica (MIP- 1α), IL-2 e IL-10, culminando com a referida “tempestade de citocinas”, descrita em outras doenças inflamatórias, como a síndrome de ativação macrofágica (SAM) ou a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (MEHTA *et al.*, 2020). A propósito, e de forma plausível com a imunopatofisiologia, os níveis de IL-6 são um preditor quase perfeito de IRpA subsequente (HEROLD *et al.*, 2020).





Experimentos *in vitro* e modelos animais de outras infecções por SARS-CoV apontaram que o vírus produz a necrose de células epiteliais alveolares, a liberação de partículas virais e de padrões moleculares citoplasmáticos pró-inflamatórios associados ao perigo (DAMPs), incluindo adenosina trifosfato (ATP), ácidos nucleicos, ou IL-1 α . Nesse ínterim, o SARS-CoV inibe ou reduz a produção de interferon (IFN) α / β (Tipo I) pelas células epiteliais alveolares, que geralmente estabelecem a defesa antiviral inicial. De maneira alternativa, o SARS-CoV induz uma resposta exuberante, no entanto lenta de IFN α / β pelas células dendríticas plasmocitoides e macrófagos, que, em consonância com DAMPs, promovem a geração de quimiocinas e o recrutamento de monócitos / macrófagos inflamatórios para os pulmões. A atividade comprometida do interferon tipo I (α / β) (sem interferon β e baixo IFN- α no sangue) foi designada à persistência viral, resposta inflamatória demasiada e gravidade clínica (CHANNAPPANAVAR *et al.*, 2016).

Em monócitos / macrófagos inflamatórios, o vírus causa a ativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B) e a transcrição de várias citocinas pró-inflamatórias, notavelmente IL-1 β e precursores de IL-18, e os constituintes do domínio da pirina da família NLR contendo 3 (NLRP3) (para a família de receptores semelhantes a NOD) inflamassoma (SHI *et al.*, 2019). O NLRP3 se reúne no citoplasma após um segundo sinal de célula de perigo, consistindo em efluxo de potássio (K⁺), ATP, degradação de lisossoma ou formação de espécies reativas mitocondriais de oxigênio (EROs). Uma vez montado, o NLRP3 ativa a caspase 1 e o processamento dos precursores de IL-1 β e IL-18 biologicamente inativos em citocinas biologicamente ativas (VEERDONK *et al.*, 2011).

É útil ressaltar que o SARS-CoV se comporta como um canal de K⁺ de membrana e, assim, ativa diretamente a montagem do NLRP3 (LU *et al.*, 2006). Em modelos animais de SARS-CoV, a ativação excessiva de NLRP3 e produção de IL-1 β ou IL-18 induzem uma tempestade de citocinas, SDRA e óbito, enquanto o bloqueio de NLRP3, o receptor de IL-1 tipo 1 ou IL-18 são protetores (ZALINGER; ELLIOTT; WEISS, 2017).

A IL-1 β é uma imprescindível citocina pró-inflamatória conhecida por induzir febre via secreção de prostaglandina E2, neutrofilia via de produção do fator estimulador de colônias granulocitárias (G-CSF), síntese de proteína de fase aguda no fígado e uma resposta imune Th-17 por secreção de IL-6 (DINARELLO, 2011).

A IL-18 é conhecido por induzir a produção de IFN γ por linfócitos Th-1 e células NK (KAPLANSKI, 2018). Ao se ligar ao seu receptor em monócitos / macrófagos inflamatórios, IL-1 β induz uma alça de citocina prejudicial que consiste em síntese de NLRP3, IL-1 β / IL-6, IL-18 / IFN γ em excesso, iniciando a tempestade de citocinas (TAY *et al.*, 2020). O NLRP3 também impulsiona a piroptose, um processo de morte celular programada que leva à liberação descontrolada de partículas de IL-1 β , IL-18 e SARS-CoV2 (VEERDONK *et al.*, 2011).

Neste estágio da Covid-19, os pacientes comumente evoluem com febre alta ($\geq 38,5$ °C), neutrófilos moderadamente elevados e concentrações aumentadas de PCR (> 150 mg / L), que são as marcas registradas de uma assinatura da IL-1 / IL -6. Subsequentemente, podem aparecer hiperferritinemia, coagulopatia difusa e citopenia, constituindo as marcas de uma assinatura IL-18 / IFN γ (Tipo II) (SLAATS *et al.*, 2016). Logo a inexistência ou redução de defesas imunes primárias contra SARS-CoV2 que podem ser definidas geneticamente ou devido aos autoanticorpos inibidores (que podem ser estabelecidos geneticamente ou por meio de autoanticorpos inibidores que estimulam a persistência do vírus em algumas pessoas e levam a um processo inflamatório autoestimulante descontrolado e a uma tempestade de citocinas que estão no início situados nos pulmões, entretanto podem se disseminar sistemicamente e progredir com a falência de múltiplos órgãos (ZHANG *et al.*, 2020).





Coagulopatia e trombose

Evidências de parâmetros de coagulação anormais ligados com a Covid-19 ocorreram nos primeiros relatórios da China. As anormalidades hemostáticas mais comuns observadas foram aumentos nos níveis de fibrinogênio e D-dímeros. D-dímeros anormal aumentado está relacionado a um prognóstico desfavorável e/ou aumento da mortalidade (LIPPI; FAVALORO, 2020). A associação de anticorpos anticardiolipina (IgG aCL) e gravidade é outro importante argumento da atribuição da lesão endotelial na patogênese das complicações da Covid-19 (BERTIN *et al.*, 2020).

Em concordância com muitos estudos, um risco aumentado de eventos trombóticos venosos (TEV) e embolia pulmonar (20–30%) foi relatado em pacientes em CTI, enquanto os pacientes estavam em dose padrão de profilaxia de TEV (KLOK *et al.*, 2020). Além das complicações macrovasculares, também foi observada trombose da microvasculatura. Os achados pulmonares da autópsia revelaram a presença de trombose microvascular pulmonar ocorrendo em 80% a 100% dos pulmões examinados na autópsia (FOX *et al.*, 2020).

Várias causas principais estão implícitas nesses eventos trombóticos. Embora o vírus SARS-CoV-2 não pareça ter efeitos pró-coagulantes intrínsecos, o grande aumento de citocinas, também conhecido como “tempestade de citocinas”, corrobora com a expressão do fator tecidual, um fundamental iniciador da ativação na coagulação, no sistema imunológico e células endoteliais. Um aumento do fator de Von Willebrand (VWF) e do fator VIII (FVIII) também foi descrito e relacionado ao dano endotelial. De fato, o tropismo do vírus pelos receptores ECA2 induz a ativação das células endoteliais, a interrupção de suas propriedades antitrombóticas naturais e a apoptose. O endotélio adquire um fenótipo pró-coagulante favorecendo o recrutamento de plaquetas e leucócitos. Além disso, a endotelialopatia contribui para a fisiopatologia da trombose microcirculatória (MCFADYEN; STEVENS; PETER, 2020).

A prevalência de antifosfolípidios, mais particularmente anticoagulante lúpico, foi descrita e também pode participar do estado de hipercoagulabilidade (HELMS; TACQUARD; SEVERAC, 2020). Além disso, a hipóxia ocasionada por comprometimento respiratório pode levar a trombose, aumentando a viscosidade do sangue, mas também aumentando os fatores de transcrição induzíveis por hipóxia (GUPTA; ZHAO; EVANS, 2019). Todos esses mecanismos trombóticos que implicam células endoteliais, plaquetas e imunológicas foram designados como imunotrombose. Sendo assim, a ativação da coagulação na infecção por SARS-CoV-2 parece estar associada à resposta inflamatória (IBA *et al.*, 2020).

Em vista desses dados, a administração de profilaxia de TEV com heparina não fracionada ou heparina de baixo peso molecular é proposta para prevenir esses fenômenos tromboembólicos. Em resumo, D-dímeros e níveis de fibrinogênio devem ser monitorados e todos os pacientes hospitalizados devem ser submetidos à profilaxia de tromboembolismo com aumento da anticoagulação terapêutica em situações clínicas de alto risco (SPYROPOULOS *et al.*, 2020). Pesquisas preliminares descobriram que o tratamento com heparina de baixo peso molecular reduz a mortalidade em pacientes com Covid-19 com D-dímero aumentado (TANG *et al.*, 2020). Sobretudo os anticoagulantes podem mitigar o círculo vicioso de inflamação-coagulação percebido em pacientes com a forma grave. De fato, a heparina exibe efeitos anti-inflamatórios para proteger as células endoteliais e diminuir o edema pulmonar e o vazamento vascular (IBA *et al.*, 2020).





No contexto da Covid-19, o fato de o SARS-CoV-2 se aderir à ECA2 não só favorece que o vírus inicie sua fase de penetração nas células-alvo, como também pode ter consequências fisiopatológicas associadas à função dessa molécula. O gene ECA2 é mapeado para o cromossomo X na posição Xp22. Codifica uma glicoproteína de superfície celular tipo I de 100 QuiloDalton (kDa), composta por 805 aminoácidos e caracterizada por um domínio de peptidase com seu motivo de metaloprotease de ligação de zinco HEXXH. Essa molécula é conhecida por suas diversas funções biológicas, incluindo a regulação da pressão arterial por meio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). De fato, a ECA2 converte o octapeptídeo AngII (Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe) no heptapeptídeo Ang (1-7) por hidrólise do resíduo C-terminal. A AngII estimula a inflamação e a vasoconstrição por meio do receptor sete transmembrana (7TM) do receptor de angiotensina II tipo A (AT1). Ang (1-7) desempenha um papel oposto a AngII por meio do receptor acoplado à proteína G relacionado ao, MAS (MAS1) (GPGR). Polimorfismos da proteína ECA2 e níveis variáveis de expressão de ECA2 na superfície celular foram descritos em populações humanas. É provável que o mecanismo de lesão aguda no trato respiratório e tecidos do miocárdio causado por SARS-CoV-2 durante a Covid-19 grave possa estar relacionado à inibição da atividade catalítica da ECA2 (DEVAUX; ROLAIN; RAOULT, 2020).

A ECA2 pertence à família das metalopeptidases de zinco das enzimas de conversão da angiotensina (ECA). Sua proteína ACE relacionada a 170 kDa também é amplamente distribuída e converte o decapeptídeo inativo, angiotensina (Ang) I no vasoconstritor octapeptídeo Ang II ativo e leva à degradação da bradicinina (KAPLAN; JOSEPH; SILVERBERG, 2002). Recentemente, foi levantada a hipótese de que a liberação de bradicinina, um peptídeo de nove aminoácidos [Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg] com função vasoativa gerada quando o cininogênio de alto peso molecular (HMWK) é clivado da calicreína plasmática, pode desempenhar um papel nos problemas pulmonares observados em pacientes com Covid-19, causando vazamento vascular para os espaços pulmonares por sinalização por meio de receptores de bradicinina (BKB1, BKB2). A supressão de ACE2 por SARS-CoV-2 pode prejudicar a hidrólise mediada por ACE2 de des-Arg9-bradicinina que se liga ao BKB1 (ZWAVELING; GERTH VAN WIJIK; KARIM, 2020).

O aumento do D-dímero e a fibrilação arterial são algumas razões para utilizar a anticoagulação (AC) terapêutica. Contudo, estudos realizados nos pacientes com a Covid-19, demonstrou que os pacientes com AC terapêutica apresentaram maior taxa de hemorragia grave comparados aos que não tinham realizavam o processo de anticoagulação. Alguns eventos de sangramento nos pacientes foram: gastrointestinais 60%, 15% sistema nervoso central, 30% outros locais - intra-abdominal, retroperitoneal e pulmonar (MUSOKE *et al.*, 2020).

AVALIAÇÃO E DIAGNÓSTICO

Teste de diagnóstico: Reação em cadeia da polimerase e de sorologia

O teste padrão-ouro de diagnóstico para detecção do SARS-CoV-2 a partir do RNA viral é feito pela reação em cadeia da polimerase e da transcrição reversa em tecido respiratório. A fidedignidade desse exame, no entanto, está diretamente relacionada com o tempo de exposição do paciente com o vírus, possuindo sensibilidade de 33% com 4 dias pós-infecção, 62% na ocasião do início dos sintomas e de 80% após 3 dias do começo dos sintomas (KUCIRKA *et al.*, 2020).

Alguns fatores estão correlacionados com a existência de testes falso-negativos, dentre ao quais pode-se destacar a adequação técnica da coleta da amostra, a origem do material biológico e o tempo de exposição ao vírus. Quanto a origem do material biológico, sabe-se que as amostras provenientes do trato respiratório inferior, como o fluido de lavagem broncoalveolar possuem maior sensibilidade em comparação com as amostras do trato respiratório superior.





Essa afirmação é baseada no fato de que, em um estudo feito com 1070 amostras, na China, o teste de reação em cadeia da polimerase e da transcrição reversa obteve resultados positivos em 93% das amostras de lavagem broncoalveolar, seguidas de 72% das amostras proveniente de escarro, 63% dos esfregaços nasais e 32% dos esfregaços faríngeos. O vírus pode ainda ser detectado em outras amostras que não as advindas do trato respiratório, como as fezes. Não foram detectados a presença do SARS-CoV-2 na urina (WANG *et al.*, 2020). A saliva é outro tipo de amostra que pode ser coletada para verificação da presença viral (WILLIAMS *et al.*, 2020).

Uma variedade de testes sorológicos pode ser utilizada para auxiliar o diagnóstico e prever a resposta do organismo às vacinas que vem sendo produzidas. Entretanto, os anticorpos produzidos em resposta a infecção são contraditórios e objeto de estudo, uma vez que nem todos possuem a capacidade de neutralizar a doença e ainda não se conhece a probabilidade e a frequência das reinfecções pelo SARS-CoV-2. Ademais, não se tem pautado se os anticorpos alteram a susceptibilidade à infecção e qual é o período conferido de proteção. O que já se sabe é que os anticorpos IgM de fase aguda podem ser detectados após cinco dias de infecção, com pico entre a segunda e a terceira semana da doença. Ao passo que os anticorpos IgG são detectados apenas após 14 dias do início dos sintomas. Os títulos desses anticorpos estão consideravelmente mais elevados nos cursos mais graves da doença (SETHURAMAN; JEREMIAH; RYO, 2020; GUO; REN; YANG *et al.*, 2020). Esses ensaios sorológicos são ensaios de pronto atendimento e imunoensaios enzimáticos de alto rendimento, todavia, possuem aspectos variáveis quanto ao desempenho, precisão e validade (BOND *et al.*, 2020).

ARSENAL TERAPÊUTICO EMPÍRICO

Corticosteroides

Os corticosteroides têm se destacado em muitas pneumonias virais epidêmicas. Um estudo descobriu que a corticoterapia pode aliviar os sintomas respiratórios em pacientes com MERS-CoV e esse tratamento não foi relacionado à mortalidade, mas relacionado à reposição de depuração do RNA MERS-CoV (ARABI *et al.*, 2018).

Como um tipo de glicocorticoide, a metilprednisolona é amplamente usada na clínica por causa de sua grande distribuição, da alta concentração de células e do longo tempo de retenção nas células epiteliais alveolares. Todavia sua atividade prolongada também pode estimular uma conversão negativa de ácidos nucléicos (GONG *et al.*, 2020).

Especificamente, em um estudo de coorte retrospectivo, foram tratados com metilprednisolona (1–2 mg / kg por dia IV por 5–7 dias) 201 pacientes confirmados com Covid-19 que desenvolveram SDRA e os resultados mostraram que o tratamento com metilprednisolona pode ser benéfico para os pacientes que desenvolvem SDRA na redução do risco de morte. Resumidamente, daqueles pacientes com SDRA que receberam tratamento com metilprednisolona, morreram 23 de 50 (46%) pacientes, enquanto que aqueles que não receberam metilprednisolona, morreram 21 de 34 (61,8%). Em outro estudo, com 46 pacientes com Covid-19 grave que progrediram para IRpA, o uso de metilprednisolona foi correlacionado à melhora nos sintomas clínicos (ou seja, febre, hipóxia) e um curso da doença encurtado em pacientes que receberam o medicamento em comparação com aqueles que não fizeram (WU *et al.*, 2020).

Outrossim, de acordo com a declaração de consenso de especialistas da *Chinese Thoracic Society (2020)*, o regime de dosagem de metilprednisolona deve ser baixo a moderado (ou seja, $\leq 0,5$ a 1 mg / kg por dia ou equivalente) e os regimes mais comuns de metilprednisolona aplicados na China foram tipicamente 40–80 mg IV ao dia por um curso de 3–6 dias (WU *et al.*, 2020).





Além disso, o uso de corticosteroides em longo prazo pode causar uma série de infecções fúngicas oportunistas e necrose da cabeça do fêmur (TANAKA *et al.*, 2013). Eventos adversos e imunossupressão são tipicamente detectados após o uso de altas dosagens de glicocorticoides em longo prazo e um estudo já demonstrou que a dose média de pico e a duração média do tratamento estão significativamente correlacionadas com a osteonecrose (ZHANG *et al.*, 2008).

A alta morbimortalidade associada à infecção por SARS-COV-2 pode estar ligada à destruição autoimune dos pulmões ocasionada pela liberação de uma tempestade de citocinas pró-inflamatórias. Assim, para atenuar esse quadro, alguns anti-inflamatórios como os corticosteroides podem ser usados para reduzir o dano pulmonar induzido pela tempestade de citocinas (THEOHARIDES; CONTI, 2020; ABDOLAHY; KAHEH; GOLSHA, 2020).

Nesse aspecto, a dexametasona atua como um imunossupressor de amplo espectro que possui maior atividade e maior duração de ação do que a cortisona (THEOHARIDES; CONTI, 2020; LIM; PRANATA, 2020). Seu mecanismo de ação é diverso, podendo afetar vários sistemas do corpo e seu efeito é consequência do alto potencial anti-inflamatório que confere a capacidade de diminuir a transcrição gênica de várias citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e moléculas de adesão, sendo benéfica em pacientes com Covid-19 ao inibir a geração dessas citocinas e reduzir seus efeitos destrutivos (RHEN; CIDLOWSKI, 2005).

Em contrapartida, por ser um imunossupressor de amplo espectro, a dexametasona também pode atuar impedindo a produção de anticorpos mediada por células B, assim como reduzir a função imune das células T e prevenir a depuração de células apoptóticas mediada por macrófagos, o que pode resultar em uma carga viral plasmática mais elevada e um risco aumentado de infecções secundárias (THEOHARIDES; CONTI, 2020; LIM; PRANATA, 2020). Portanto os efeitos benéficos da terapia com dexametasona não podem ser generalizados e estão limitados a pacientes com coronavírus que estão gravemente enfermos progredindo para um estágio que necessite de suporte respiratório, ou seja, seus efeitos são benéficos apenas na fase hiperinflamatória tardia da doença (HORBY; LIM *et al.*, 2020).

De forma complementar e mais segura, pode-se administrar uma dose de pulso de dexametasona intravenosa, seguida de triancinolona nebulizada (outro corticosteroide) para concentrar os efeitos apenas nos pulmões (THEOHARIDES; CONTI, 2020). Já para reduzir os efeitos colaterais associados ao tratamento com corticosteroides, outra estratégia pode ser utilizada envolvendo a administração simultânea de imunoglobulinas intravenosas e interferon-beta (ABDOLAHY; KAHEH; GOLSHA, 2020).

Um ensaio clínico de larga escala, randomizado, controlado, aberto e de plataforma adaptativa chamado RECOVERY (RECOVERY *et al.*, 2020), realizado em pacientes hospitalizados com Covid-19 no Reino Unido, compara a eficácia terapêutica de diferentes medicamentos incluindo lopinavir-ritonavir, HCQ, AZT, dexametasona ou tocilizumabe para reduzir a taxa de mortalidade desses pacientes. O estudo avaliou um total de 2.104 pacientes que foram alocados aleatoriamente para receber dexametasona (dose de 6 mg, uma vez ao dia) por até 10 dias, sendo comparados a 4.321 pacientes que receberam o tratamento padrão usual. Os resultados preliminares desse estudo comparativo da dexametasona com o cuidado usual, indicaram que a dexametasona reduziu o índice de mortalidade de 28 dias em pacientes com Covid-19 recebendo ventilação mecânica invasiva ou oxigenoterapia sem ventilação mecânica invasiva, mas não reduzir a mortalidade em pacientes que não estavam recebendo suporte respiratório (HORBY; LIM *et al.*, 2020).

Um estudo experimental retrospectivo foi realizado para avaliar a relação PaO₂/FiO₂ (P/F), em pacientes com Covid-19, após a administração de metilprednisolona e dexametasona. Para isso foram incluídos 60 indivíduos, os quais foram posteriormente divididos em dois grupos de 30 pacientes. O primeiro grupo recebeu 8 mg de dexametasona duas vezes ao dia e o segundo grupo recebeu 40 mg de metilprednisolona duas vezes ao dia por oito dias. Para avaliar os desfechos, foi registrada a quantidade de proteína C reativa (PCR), o nível de ferritina sérica e a relação P/F antes e após a administração das drogas por oito dias, bem como foi realizado o teste t pareado para avaliar o efeito de ambas as drogas na relação P / F dos participantes (RANA *et al.*, 2020).





Esse estudo traz como resultados a divergência da PCR média inicial no grupo 1 que foi de 110,34 mg/L, para 19,45 mg/L após a administração de dexametasona; enquanto no segundo grupo, a PCR foi de 108,65 mg/L para 43,82 mg/L após a administração de metilprednisolona por oito dias. Em relação à melhoria da PaO₂/FiO₂, o valor de significância calculado para dexametasona ($p = 0,000$) foi menor que o valor da tabela em 0,05 em todas as seções, com valor de p para metilprednisolona ($p = 0,009$) que também foi menor do que o valor da tabela em 0,05, concluindo que tanto a dexametasona quanto a metilprednisolona foram eficazes na melhora da relação P/ F. Ainda foi verificado que o valor p calculado para a dexametasona ($p = 0,000$) foi menor do que o valor p calculado para a metilprednisolona ($p = 0,009$), evidenciando que a dexametasona é mais eficaz em comparação com a metilprednisolona (RANA *et al.*, 2020).

Cloroquina

Os primeiros relatos de uso da Cloroquina (CQ) foram a partir do pó feito da casca da Cinchona, sendo empregado para tratar síndromes febris desde 1630 em Lima, Peru. Relatos do Dr. J.F. Payne datados de 1894 informam sobre a administração via oral para tratar um paciente no Hospital St. Thomas em Londres, Inglaterra; a referência reporta uma doença crônica acompanhada de rash cutâneo (que se supõe ter sido lúpus) (MATES; NESHER; ZEVIN, 2007; D'CRUZ, 2015).

A CQ só foi desenvolvida em 1939 pelos alemães em substituição à quinacrina. Ao final da Segunda Guerra Mundial a CQ foi instituída como tratamento específico da malária por ser mais segura e efetiva comparada à quinacrina (TANENBAUM; TUFFANELLI, 1980). Com o uso profilático durante a guerra implementado pelos exércitos alemães os soldados começaram a relatar casos de melhora de sintomas de lúpus eritematoso com rash cutâneo e de artrite reumatoide (PAGE, 1951). Em 1989 estudos relataram a redução de incidência de Linfoma de Burkitt em pacientes tratados profilaticamente com CQ contra malária (GESER; BRUBAKER; DRAPER, 1989).

Com a pandemia causada pela Covid-19, um vírus até recentemente desconhecido, fica evidente o quão pequeno ainda é o nosso conhecimento específico em relação à patogenia da SARS-CoV-2 causada por este vírus, o que se sabe é que após o processo de apresentação antigênica, ocorre inicialmente um aumento da diferenciação de células linfocíticas T Helper do tipo 2 (TH2) acompanhado de um acréscimo nos níveis de interleucinas anti-inflamatórias (IL-4 e IL-10) que contrabalanceiam uma diferenciação de células T naive para o padrão TH1, pro-inflamatório (HUANG *et al.*, 2020).

No caso dos pacientes que desenvolvem o quadro clínico da SARS-CoV-2 a balança por algum motivo pende para o perfil inflamatório (SAVARINO *et al.*, 2003). Artigos que indicam que a CQ inibe a proliferação de células T por afetar a produção e secreção de IL-2 (interleucina responsável pela expansão clonal) com a ressalva de alertar sobre a possibilidade desta inibição da expansão clonal afetar a diferenciação das células TH2 se a CQ for usada prematuramente no tratamento quando o padrão TH2 estaria sendo iniciado e, portanto, uma imunomodulação supressiva neste momento da infecção poderia levar mais pacientes para a desregulação imunológica citada no início do parágrafo, aumentando a probabilidade de evolução para SARS-CoV-2 (HUANG *et al.*, 2020).

Os efeitos intracelulares das 4-aminoquinolinas são diversos, entre eles: alteração da acidez lisossomal, alteração nas propriedades de apresentação antigênica de fagócitos (SPERBER *et al.*, 1993), inibição da fosfolipase A2 (LÖFFLER *et al.*, 1985), alteração na absorção de raios UV (LESTER *et al.*, 1967), quebra da estabilidade do DNA (COHEN; YIELDING, 1965), inibição da sinalização dos receptores *toll-like*, inibição receptores de membrana em células T e B que reduz a produção nas células já citadas e também em macrófagos de IL-1, IL-6 e Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α) (SPERBER *et al.*, 1993; ZVI *et al.*, 2012). Essas últimas três alterações são suportadas por alguns estudos como a principal forma que a HCQ modula o processo inflamatório (BORNE *et al.*, 1997; SACRE; CRISWELL; MCCUNE; LI *et al.*, 2018) com relatos de redução do dano tecidual e endotelial que poderia impedir a evolução de





uma reação inflamatória alterada (MOUDGIL; CHOUBEY, 2011). Todas essas alterações promovem uma imunorregulação sem imunossuprimir o paciente (SHUKLA; SHUKLA; WAGLE, 2019).

O entendimento mais amplo sobre o processo imunológico que seleciona alguns pacientes para o desenvolvimento do quadro de SARS-CoV-2 ainda não foi alcançado, assim como em diversas outras doenças virais que também têm o seu envolvimento imunológico mal compreendido (SINHA; BALAYLA, 2020). É possível que a IL-6 no processo de infecção viral tenha efeito pró e anti-inflamatório em momentos diferentes podendo levar ao padrão TH2 e TH1 balanceados nos pacientes que passam pela infecção sem exacerbação de sintomas inflamatórios e nos que enfrentam a sintomatologia clássica de cada infecção, a possibilidade de desbalanço para o padrão TH1 pró-inflamatório (WU *et al.*, 2015).

Estudos *in vitro* mostram que a secreção de IL-6 após estimulação de receptores toll-like leva a uma resposta inibitória em células T CD8, com confirmação desses dados *in vivo* com o uso de anticorpo monoclonal anti-IL-6 apresentando redução de carga viral e aumento da produção de Interferon gamma (IFN- γ) (LI *et al.*, 2018). Existe ainda uma conhecida interação entre a IL-6 e a IL-17 (responsável pela diferenciação celular de linfócitos T naive em TH17) que propicia uma perpetuação do processo infeccioso e o direcionamento para piores desfechos clínicos (LI *et al.*, 2018).

Estudos sugerem que a IL-6 pode suprarregular o sistema de receptores e ligantes (PD-1 e PDL-1) envolvidos no controle de ativação de células T, B, macrófagos, células dendríticas entre outras, que em condições normais regula os processos finais da inflamação através de morte celular programada e prevenção de reação autoimune. No processo de infecção viral ocorre uma redução final da resposta das CD-8 (SALINAS *et al.*, 2019). Muitos estudos confirmaram o aumento dos níveis de IL-6 em infecções virais como hepatite C, hepatite B, HIV, gripe, chikungunya e na SARS-CoV (BREEN *et al.*, 1990; LAN *et al.*, 2015; WU *et al.*, 2015; SALINAS *et al.*, 2019).

Além dos efeitos citados, existem outras vias mediadas por interação intercelular afetada pela CQ, a via da enzima chamada Glicosil-transferase, implicada no processo de glicosilação viral (SAVARINO *et al.*, 2003) e a via da quinona-redutase-2 envolvida na síntese de ácido siálico, responsável pela interação viral com a ACE2 que é inibida com o uso de CQ (KWIEK; HAYSTEAD; RUDOLPH, 2004; SAVARINO *et al.*, 2006). Ao inibir essa via o medicamento pode reduzir a penetração viral no organismo e o início da infecção viral (VINCENT *et al.*, 2005).

Recentes estudos afirmam que os pacientes que contraem a forma grave da doença provocada pelo Covid-19 constituem aproximadamente 15% dos casos, o que justifica a busca de conhecimento que suportem uma determinada terapêutica (WU; MCGOOGAN, 2020). Alguns resultados em ensaios científicos durante as décadas passadas vêm sugerido que a CQ é efetiva *in vitro* para reduzir a replicação viral em algumas infecções virais, como as de coronavírus, incluindo SARS-CoV-1 e MERS-CoV, mesmo que estudos de análise filogenética indiquem que a semelhança entre os coronavírus de 2002 e o recente seja de somente 80% (SAVARINO *et al.*, 2003; DEVAUX *et al.*, 2020).

A CQ *in vitro*, em células Vero E6 infectadas por SARS-CoV-2, apresentou efetividade em reduzir a replicação viral com uma Concentração Efetiva (EC) 90 de 6,90 μ M facilmente atingível com a dosagem usual devido a sua boa penetração tecidual, incluindo em pulmões, e apresenta a possibilidade do já conhecido efeito imunomodulador da droga podendo agir com efeito antiviral *in vivo* apesar da baixa quantidade de dados reportados atualmente (WANG *et al.*, 2020).

Outros motivos do direcionamento deste trabalho para as 4-aminoquinolonas são os listados nos parágrafos abaixo, como a recente indicação por parte do Conselho de Saúde Chinês que afirmou ter demonstrado com marcante eficácia e perfil de segurança, boas evidências que indicam novos estudos controlados *in vivo* com uso de CQ e HCQ no tratamento da Covid-19 associada ao desenvolvimento do quadro de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) (GAO; TIAN; YANG, 2020).





A OMS publicou recentemente que até o momento não existem dados suficientes para recomendar um tratamento específico para a Covid-19 e tratamentos *off-label* só devem ser conduzidos dentro de um contexto ético pré-aprovado e sob monitoramento contínuo (WHO, 2020). Tais protocolos envolvem em primeiro lugar, a segurança do paciente e a noção de que o uso indiscriminado de qualquer medicamento sem o devido estudo representa além do risco já citado, questões de barreiras culturais e legislações locais que podem impedir o acesso ao protocolo de tratamento sem o devido aval técnico para suportar a evidência quebrando o princípio de universalidade de acesso à determinada terapêutica, além de uma significativa redução nos estoques do medicamento, inclusive para os pacientes que usam a droga para o tratamento de outras doenças (LENK; DUTTGE, 2014).

Os estudos sinalizam que o vírus tem o poder de gerar uma suprarregulação da Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) (WANG; CHENG, 2020), enzima esta, que o vírus se liga para facilitar a sua entrada definitiva nas células infectadas e é nesse contexto que a CQ poderia gerar uma glicosilação da ECA2 e, portanto, prevenindo o processo de ligação inicialmente descrito como uma nova forma de interação medicamentosa com o vírus, inibindo a sua liberação intracelular consecutiva (ZHOU *et al.*, 2020; DEVAUX *et al.*, 2020).

Vale destacar que já é consolidado que a CQ inibe a produção e liberação de Interleucina-6 (IL-6) e outras citocinas inflamatórias chaves no processo de patogênese da SARS (SAVARINO *et al.*, 2003). Esses estudos também levaram a uma possível escalada no uso indevido destes medicamentos que apesar de terem sido incluídos em protocolos de diversos países ainda carecem de muitas evidências (DONG; HU; GAO, 2020; NICASTRI *et al.*, 2020). Mesmo sendo considerada uma droga geralmente segura, riscos potenciais existem com o uso da CQ, inclusive com relatos de overdose durante a atual pandemia (BUSARI; ADEBAYO, 2020; BEAUMONT; RATCLIFFE, 2020).

O primeiro artigo a apresentar dados empíricos obtidos por meio de ensaios clínicos que foi publicado em 6 de março de 2020 por Chen *et al.* (2020) na cidade de Shanghai na China, nesse estudo foi conduzido um ensaio randomizado controlado para testar a eficácia especificamente da HCQ em 30 pacientes adultos que testaram positivo para Covid-19. Os pacientes no grupo tratado receberam 400mg de HCQ por cinco dias além do cuidado de suporte habitual, enquanto o grupo controle recebeu somente o suporte habitual aos quadros de SARS. O desfecho primário foi o resultado do *swab* nasofaríngeo no 7.º dia de tratamento.

Os autores reportaram três eventos adversos no grupo controle (um paciente apresentou função hepática alterada, outra anemia e outro função renal alterada) e quatro no grupo tratado (dois pacientes apresentaram diarreia, uma letargia e outro com função hepática alterada), porém os autores alegaram não ter sido por efeito colateral da HCQ. Ao final somente um paciente evoluiu com piora do quadro clínico no 4.º dia e a administração da HCQ foi suspensa. Apesar de toda atenção dada aos dados que foram vistos como positivos é digno de nota a presença deste um paciente que apresentou piora com o uso do medicamento e que o NNT dos pacientes que receberam HCQ para o grupo controle não diferiu de forma estatisticamente relevante quando avaliado o número de pacientes negativados para o Covid-19 no 7.º dia (13 versus 14 pacientes) e nem na duração final da doença ($p>0,05$) (DEVAUX *et al.*, 2020).

O segundo artigo reportou um ensaio clínico francês publicado por Gautret e colaboradores (2020), em que os pesquisadores conduziram um ensaio aberto não randomizado e controlado com 36 pacientes diagnosticados com Covid-19, sendo seis assintomáticos, vinte e dois apresentavam sintomas de infecção de trato respiratório superior e oito apresentavam sintomas de infecção de trato respiratório inferior. Destes, vinte pacientes receberam HCQ 200mg três vezes ao dia por 10 dias, os demais pacientes foram alocados no grupo controle por não se adequarem no critério de estudo ou por se recusarem a receber o medicamento. Seis pacientes do grupo tratado também receberam AZT, segundo os autores, com a intenção de evitar superinfecção bacteriana. O desfecho primário era a presença de Covid-19 detectado em *swab* nasofaríngeo no 6.º dia de tratamento com dados ao final com representatividade estatística de 70% versus 12,5% que testaram negativos, $p<0,001$. Todos os seis tratados com HCQ em associação com AZT negativaram no 6.º dia.





À luz dos dados apresentados e associado a necessidade emergente de dados para o combate à pandemia algumas informações cruciais constantes nos estudos devem ser levantadas, como as limitações dos dados obtidos e as deficiências metodológicas que a urgência de dados requer. Os ensaios citados tiveram seus dados subestimados, de acordo com afirmações dos próprios autores, o que pode ter levado a uma superestimação dos resultados (ZHOU *et al.*, 2020), o status viral apesar de ter sido o desfecho primário avaliado no 7º/6º dia respectivamente em ambos estudos não foi feito o registro do seguimento a médio e longo prazo destes pacientes em nenhum dos dois estudos, além de Gautret e colaboradores (2020) terem reportado que um dos pacientes testado negativo no dia 6 teria refeito novo teste no dia 8 com resultado positivo, o que ressalta mais uma vez a necessidade de promoção de mais estudos de longo termo (GAO; TIAN; YANG, 2020). A maioria dos pacientes incluídos no ensaio, tanto no grupo tratado quanto no grupo controle apresentaram rápida recuperação do Covid-19 indicando a probabilidade de terem sido incluídos somente paciente com sintomas moderados neste ensaio (ZHOU *et al.*, 2020).

Como já dito, CQ/HQC são geralmente considerados seguros e tiveram recente aprovação de sua indicação para ensaios específicos autorizados pelo FDA, mas não são ausentes de efeitos adversos como todo medicamento (DEVAUX *et al.*, 2020). Toxicidade à retina é descrita com o uso de longo termo (em média 5 ou mais anos de uso crônico) (EASTERBROOK, 1993; BROWNING, 2002), bem como overdose, tanto de CQ quanto da HQC (IGLESIAS; RODRIGUEZ; ROJO, 1993; CHALUMEAU *et al.*, 2007). Existem descrições de casos isolados de cardiomiopatia (RISMANBAF; ZAREI, 2020) após o tratamento, sem relação direta com a dose e maior incidência com o uso de CQ comparado com HQC e relatos de arritmia (WANG; ZHU, 2020). A CQ deve ser evitada em pacientes com porfiria como o metabolismo da CQ/HQC é hepático com excreção renal de alguns metabolitos, a função desses dois sistemas deve ser levada em conta (ARONSON *et al.*, 2020; BUTLER *et al.*, 2020).

Os novos estudos vêm propondo a inclusão de “coquetéis de drogas” como o favipiravir (JIANJUN; SHASHA, 2020) e Remdesivir (DAN; SHENG-MING; QIANG, 2020) como estratégia de tratamento como uma via de atacar outras vias de infectopatogenicidade viral, mas também com a intenção de reduzir doses e tempo de tratamento das infecções moderadas e graves, de acordo com *National Health Commission of the People's Republic of China* (2020b).

Para Huang e colaboradores (2020) em um novo estudo piloto, essa diferença foi avaliada com a implementação de esquemas múltiplos de tratamento em comparação à monoterapia. Um grupo de dez pacientes (3 com doença grave e 7 moderados) receberam fosfato de CQ 500mg via oral duas vezes ao dia por dez dias e outro grupo com doze pacientes (5 com doença grave e 7 moderados) receberam lopinavir/ritonavir 400/100mg via oral duas vezes ao dia por dez dias. Os desfechos foram avaliados no dia 7, dia 10 e dia 14 pós início do tratamento com dados estatísticos que demonstraram uma leve superioridade no braço da CQ para a negatificação dos testes de *swab* nasofaringe, porém foi observada ocorrência de efeitos adversos como vômito, dor abdominal, náusea, diarreia, rash ou prurido, tosse e dispnéia somente no grupo que recebeu CQ.

Uma tentativa de diminuir os efeitos adversos, mantendo o espectro de ação e eficácia do tratamento comprovada *in vitro*, vem sendo o uso da HQC que por ser mais hidrossolúvel apresenta menor perfil de toxicidade por não acumular tanto nos tecidos quando comparada à CQ (LIU *et al.*, 2020). O estudo francês proposto por Raoult e colaboradores (1990) avalia exclusivamente a eficácia da HQC contra a Covid-19 em 26 pacientes que fizeram uso do medicamento na dose de 200mg três vezes ao dia, com o resultado avaliado após seis dias de tratamento, mostrando uma significativa redução na carga viral dos pacientes no grupo de tratamento em comparação com o grupo controle.





Em um estudo subsequente foi proposto que a adição de AZT ao esquema de tratamento teria maiores benefícios, testando esse esquema HCQ/AZT em 80 pacientes infectados com Covid-19, segundo relatos dos pesquisadores, houve melhora significativa na carga viral testada por *swab* nasofarínge com negatização dos testes em 83% dos pacientes no dia 7 pós início do tratamento e 93% no dia 8. Apesar de nesse estudo não ter sido incluído grupo controle os autores reportam em outro artigo que a média de negatização da carga viral com o uso exclusivo de tratamento avançado de suporte à vida é de vinte dias, para comparar com os seus desfechos de seu estudo no 7.º e 8.º dias (ZHOU *et al.*, 2020).

Em adição aos estudos franceses, na China, um estudo dividiu 62 pacientes em grupo tratado com HCQ e grupo controle na razão de 1:1. Ambos os grupos receberam terapia de suporte avançada com o uso de oxigênio, antivirais, antibacterianos, imunoglobulina e corticoide, pacientes no grupo da HCQ receberam além do suporte avançado, 200 mg duas vezes ao dia por cinco dias. Os resultados demonstraram que no grupo tratado houve uma redução no tempo de sintomas como febre, tosse e melhora significativa nas imagens tomográficas do tórax (CHEN *et al.*, 2020).

Os dois estudos supracitados poderiam ter direções satisfatórias para o início da inclusão de protocolos de estudo com a HCQ, porém em um estudo chinês digno de nota afirma que a HCQ pode não ser a responsável pela negatização dos exames, pela regulação da temperatura corporal ou sequer na capacidade de reduzir a progressão da doença, quando comparado com grupo controle. Neste estudo foram randomizados 30 pacientes na relação de 1:1 com o grupo controle recebendo interferon alpha (INF- α) (100% dos pacientes), arbidol (66,7% dos pacientes) e lopinavir/ritonavir (13,3% dos pacientes) e o grupo tratado recebendo HCQ 400mg uma vez ao dia por 5 dias (100% dos pacientes), IFN- α (100% dos pacientes), arbidol (80% dos pacientes). Os resultados indicaram que no dia 7 pós início do tratamento 86,7% dos pacientes no grupo tratado negatizaram os exames para detecção viral contra 93,3% no grupo controle (CHEN *et al.*, 2020).

Diante disso, leva-se a crer que, após o entusiasmo inicial com as novas pesquisas, surge a necessidade de retorno aos conhecimentos adquiridos em relação aos possíveis desdobramentos futuros que o uso em massa de uma droga em um cenário de pandemia pode trazer para a saúde mundial. A CQ vem sendo associada a desfechos cardiovasculares negativos desde 1963, visto no estudo de Frisk-Holmberg e colaboradores (1983) com considerável risco à vida do paciente sendo um dos desfechos estudados. O tratamento com CQ/HCQ deve ser instituído por um médico, nunca sendo recomendado o automedicamento.

As pesquisas *in vitro* buscando atividade antiviral da CQ não são recentes, estudos do século passado (INGLOT, 1969; SHIMIZU *et al.*, 1972; MILLER; LENARD, 1981) já incluíam culturas de células infectadas com diversos tipos de vírus em estudos sobre a eficácia antibiótica da classe 4-aminoquinolina chegando até estudos pós-infecção do SARS-CoV de 2002 (KEYAERTS *et al.*, 2009). Essa busca vem sendo frustrada, sem comprovação significativa *in vivo* até a presente data de atividade antiviral específica desta classe. Na última década, um estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado confirmou que a CQ não previne infecção por influenza (PATON *et al.*, 2011). Em outro estudo randomizado, placebo-controlado, desta vez realizado no Vietnã comprovou-se a ausência de efeito da CQ em pacientes infectados com o vírus da dengue (TRICOU *et al.*, 2010). Diversos outros estudos testaram a CQ *ex vivo* e *in vivo* em espécimes não humanas e em espécimes não primatas sem resultado antiviral comprovado para infecções do vírus causador do ebola (PALLISTER *et al.*, 2009; DOWALL *et al.*, 2015; FALZARANO *et al.*, 2015) e influenza (VIGERUST; MCCULLERS, 2007).





Especial atenção deve ser dada no caso do vírus (gênero Alphavírus da família Togaviridae) causador da Chikungunya em que a CQ havia mostrado promissor efeito antiviral *in vitro* (COOMBS *et al.*, 1981; DELOGU; LAMBALLERIE, 2011) quando usado *in vivo* em modelos não humanos apresentou a característica de aumentar a replicação alphavírus em vários modelos animais (MAHESHWARI; SRIKANTAN; BHARTIYA, 1991; SETH *et al.*, 1999; ROQUES *et al.*, 2018; MAURIZIO; ALFREDO, 2020). Segundo os autores, as suas propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias *in vivo* facilitaram a sobrevivência do vírus à resposta imunológica do organismo (CONNOLLY, 1988; SAVARINO *et al.*, 2003; KATZ; RUSSELL, 2011). Alguns desses estudos acompanharam os pacientes por um longo período após o término do tratamento para Chikungunya, identificando sintomas de artralgia crônica no dia 300 pós-início do tratamento com relevância estatística significativa no grupo tratado com CQ em comparação ao grupo controle (ROQUES *et al.*, 2018).

O cenário no combate a doenças virais também não é muito favorável ao uso das 4-aminoquinilinas. A tentativa de uso no tratamento dos pacientes infectados com HIV teve resultados inconclusivos e a droga não foi incluída nos painéis de tratamento para o HIV (CHAUHAN; TIKOO, 2015). No caso da hepatite C um modesto efeito sobre um aumento da resposta inicial ao tratamento convencional com interferon peguilado/rivarbarina, mas não ao ponto de incluir a CQ em protocolos de tratamento (HELAL *et al.*, 2016).

Os efeitos adversos mais graves são de menor incidência e incluem neuromiopia proximal, miocardiotoxicidade, alterações psiquiátricas (com raros relatos de ideações suicidas) e retinopatia irreversível, essa última já bem documentada, e referida nessa escrita, com o uso em longo termo, em média cinco anos, e com altas doses, podendo ser evitada com cálculo de dose embasado no peso corporal e reduzindo a dose após cinco anos (ABDULAZIZ; SHAH; MCCUNE, 2018).

Existem relatos de overdose ocorrendo em 1-3 horas após ingestão de dose tóxica que pode variar de 20-30mg/kg, sendo a dose acima desse valor, fatal com desenvolvimento de hipocalcemia, rebaixamento de nível de consciência, choque, convulsão e morte (TAYLOR; WHITE, 2004). Diazepam tem sido usado como antídoto e a toxicidade é maior com uso de CQ quando comparada à HCQ (SINHA; BALAYLA, 2020).

À luz das atuais evidências, a profilaxia com CQ na intenção de evitar transmissão pelo SARS-CoV-2 deve ser abordada com cautela, e até o momento evitada, pois tem uma alta probabilidade de não ser efetiva e gerar uma falsa sensação de segurança podendo levar ao contato de vários pacientes sadios com infectados em fase de contágio (SHAH *et al.*, 2020). Até o presente momento a melhor forma de evitar o contágio tem sido o isolamento social além de precauções de contato devido à falta de dados em relação à permanência do vírus no ambiente (BAI *et al.*, 2020). A forma mais eficaz de quimioprofilaxia é a vacinação em massa (GAO; TIAN; YANG, 2020).

A falta de protocolos e painéis de tratamento e a intensa pressão para que algo seja testado faz o uso da CQ/HCQ ser feito em um contexto basicamente, como já mencionado, *off-label*. Além dos estudos chineses, franceses e italianos, já citados, realizados no início da pandemia, encontra-se na literatura alguns estudos americanos que partiram da informação agregada dos estudos anteriores e propuseram algumas terapêuticas envolvendo a HCQ em diferentes dosagens e duração de tratamento chegando a conclusões semelhantes indicando uma boa janela terapêutica *in vitro* que não se repetiu *in vivo* além de repetir os dados indicativos de incidência de efeitos adversos (CHEN; ZHOU; WANG, 2020) e com significativo pior resultado na população idosa pesquisada naquele país (NORD *et al.*, 2003).

A HCQ é, como já dito, um medicamento da classe das 4-aminoquinolinas mas solúvel e, portanto, rapidamente absorvida com um tempo de eliminação plasmática de 1300 horas (CQ é de 900 horas), levando a um significativo depósito tecidual após tratamento prolongado mesmo com função hepática e renal fisiológicas (KALIA; DUTZ, 2007; STOKKERMANS; TRICHONAS, 2019). O metabolismo das 4-aminoquinolinas é feito pelo complexo enzimático P450 no fígado e 50% dos metabólitos gerados são excretados sem modificação pelos rins (), além de possuírem a capacidade de atravessar a placenta e ser passada pelo leite materno (KALIA; DUTZ, 2007; RAINSFORD *et al.*, 2015).





Um dos mecanismos de ação da CQ/HCQ está em alterar o pH intralisossomal inabilitando essa organela, o que leva a célula a entrar em um processo de produção compensatória de novos lisossomos que tem função necessária para a sobrevivência da célula em condições fisiológicas. Mecanismos de retroalimentação induzem uma produção compensatória elevada, levando no caso do miocardiócito e das células da musculatura estriada esquelética, à vacuolização e a perda de função comprovada em estudos (RAINSFORD *et al.*, 2015; CHATRE *et al.*, 2018).

O acúmulo tecidual é agravado e esperado no paciente renal crônico, porém, mesmo o paciente previamente hígido sofre redução da função e filtração renal durante o uso de CQ/HCQ, o que pode exponencialmente aumentar a toxicidade dessas drogas, que numa análise mais superficial pode ser interpretada como irrelevante pensando em terapêuticas não maiores que 10 dias. Porém, o uso indiscriminado e inclusive profilático (por auto medicação ou erro de indicação) pode levar um paciente que necessita de tratamento à incerteza da dosagem acumulada até aquele momento (PEREIRA, 2020). Estudos apontam que após uso atualmente recomendado em ensaios clínicos de 400-500mg dose, duas vezes ao dia, por sete dias leva a um acúmulo tecidual considerável (PEREIRA, 2020).

No caso de pandemia, milhões de pacientes podem ser expostos a uma determinada terapêutica e, com isso, os dados epidemiológicos ganharem magnitude significativa em curto prazo (tentativa de tratar), médio prazo (efeitos adversos da terapêutica) e longo prazo (repercussões crônicas das alterações sistêmicas durante o tratamento) com particularidades em diferentes populações como no caso da retinopatia que é mais comum na população asiática (TOURET; LAMBALLERIE, 2020; MELLES; MARMOR, 2014).

A máxima dose tolerada de HCQ é de 1200mg com o efeito terapêutico equivalente a 750mg de CQ, que tem sua dose máxima tolerada no valor de 500mg, evidenciando uma possível maior dosagem efetiva para a HCQ (CHORIN *et al.*, 2020).

Até o momento todos os dados desencorajam o uso aberto e generalizado da CQ/HCQ. O uso em massa levará a exposição à riscos raros, mas, potencialmente fatais, principalmente em pacientes idosos ou com comorbidade, dentre esses efeitos é possível o desenvolvimento de reações cutâneas graves (GUNJA *et al.*, 2009), hepatite fulminante (UPDIKE; EICHMAN, 1967), arritmia ventricular (especialmente quando associado ao macrolídeo como AZT) (ZHOU; DAI; TONG, 2020) e overdose de difícil tratamento (DEVAUX *et al.*, 2020).

Em abril de 2020, a Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), a Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) e a Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), em consenso e através de revisões sistemáticas, estabeleceram uma diretriz para o tratamento farmacológico da Covid19, embasada em todas as evidências científicas disponíveis até então. Não haviam indicações para uso de CQ/HCQ no tratamento farmacológico dos casos de infecção por SARS-Cov-2 (FALAVIGNA *et al.*, 2020). A atualização mais recente em relação às diretrizes terapêuticas para manejo hospitalar dos casos, elaborada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, orienta não administrar medicamentos que não tiveram eficácia e benefícios comprovados e tanto a CQ quanto a HCQ continuam inclusas na lista de fármacos sem comprovações científicas que justifiquem seu uso na população infectada. O relatório citado foi elaborado com base nas condutas terapêuticas preconizadas internacionalmente, posicionamento conjunto do Ministério da Saúde e de sete sociedades médicas (DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA TRATAMENTO HOSPITALAR DO PACIENTE COM COVID-19, 2021).





Azitromicina (AZT)

Segundo Arabi *et al.* (2019), os macrolídeos são antibióticos bacteriostáticos com um amplo espectro de atividade contra muitas espécies bacterianas Gram-positivas e atípicas comumente associadas a infecções do trato respiratório. Além dos efeitos antibacterianos, os macrolídeos têm demonstrado efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios. Embora se saiba que os macrolídeos desregulam as respostas inflamatórias e reduzem as secreções excessivas de citocinas associadas a infecções virais respiratórias, seus efeitos diretos na depuração viral em pacientes com infecção viral respiratória são incertos.

O mecanismo de ação da AZT contra a Covid-19 ainda é motivo de estudos. Contudo, alguns relatos apontam para seu efeito na inibição da replicação e na abreviação infecciosa impedindo superinfecções bacterianas. Esses resultados são corroborados por um estudo francês que avaliou a associação da AZT e HCQ em uma pequena amostra, evidenciando maior depuração da carga viral com o esquema citado em comparação com o grupo placebo (CESPEDES; SOUZA, 2020).

Consoante a isso, em março de 2020, do dia primeiro ao dia 16, um estudo analisou pacientes franceses com Covid-19 em uso de HCQ diário. Nessa análise foram coletados *swab* de nasofaringe diariamente, a fim de se medir a carga viral. Conforme os dados obtidos e a clínica do paciente, AZT foi adicionada ao protocolo. Diante desse pressuposto, vinte indivíduos foram sequenciados, e o resultado apontou para uma redução significativa da presença viral após o 6.º dia naqueles que receberam a associação medicamentosa (HCQ e AZT) com aqueles tratados apenas com HCQ e ainda com os que não receberam tratamento, nesse último caso, em comparações realizadas com outros relatos da literatura. (GAUTRET *et al.*, 2020).

O estudo de Queiroz e colaboradores (2020) e o de Gautret e seus colaboradores (2020) demonstram que a associação da HCQ com a AZT surge como uma possível opção eletiva no tratamento do SARS-CoV-2, relatando bons resultados em pacientes infectados pelo vírus, entretanto, são necessários mais ensaios clínicos para comparar sua eficácia. Sugere ainda que o uso da associação de HCQ e AZT como quimioprofilaxia, impede dessa forma a disseminação do vírus e ajuda no controle da pandemia.

No Brasil houve dois estudos aprovados na CONEP que avaliaram a eficácia e a segurança do difosfato de CQ e da AZT. Um desses estudos, recomendado pela Diretoria de Ensino e Pesquisa da Fiocruz Amazonas, tratou-se de um ensaio clínico, duplo-cego e randomizado com 440 pacientes, cujo objetivo foi avaliar o comportamento farmacêutico do difosfato de CQ; e o outro valeu-se de um estudo multicêntrico com 400 pacientes, proposto pela Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein, que se centrou na avaliação clínica da associação entre a HCQ à AZT (FERREIRA *et al.*, 2020).

Nesse contexto, o Ministério da Saúde (MS) do Brasil, na tentativa de protocolar e padronizar uma abordagem terapêutica, instituiu no uso da AZ na intervenção de quadros graves. Tal designação, no entanto, não exclui outros métodos paliativos de suporte a vida e está sujeita a modificações conforme novas pesquisas e constatações científicas acerca da eficácia desse medicamento no panorama da Covid-19 (BRASIL, 2020).

Numerosas investigações relataram atividade antiviral *in vitro* de AZ contra patógenos virais com concentrações inibitórias de 50%, variando de aproximadamente 1 μM a 6 μM , com exceção da influenza H1N1. A EC50 *in vitro* (concentração efetiva de 50%) de AZ contra SARS-CoV-2, o vírus responsável pelo Covid-19, foi de 2,12 μM após um período de incubação de 72 horas após a infecção. No mesmo estudo, a EC50 *in vitro* para HCQ foi de 4,17 μM . Em um estudo pré-impressão, após um período de incubação de 60 horas, um efeito sinérgico com a combinação HCQ 2 μM + AZ 10 μM foi observado *in vitro* no SARS-CoV-2 em concentrações esperadas no pulmão humano, levando à inibição total da replicação viral (DAMLE *et al.*, 2020).





Ademais, foi publicado um ensaio clínico não randomizado que avaliou o resultado clínico e a queda virológica de 1.601 pacientes com Covid-19 que receberam HCQ e AZT durante um período de 9 dias. As constatações desse estudo até o momento dessa dissertação foram: 91,7% dos pacientes foram ao encontro de bons resultados quanto ao objetivo da análise; 4,3% dos pacientes não tiveram desfecho favorável, de modo que destes, foram encaminhados 10 à UTI, faleceram 5 e 31 precisaram de um tempo maior de internação, correspondendo a 10 dias ou mais; 25 foram curados e 16 encontravam-se, ainda, hospitalizados. Resposta clínica adversa esteve correlacionada aos seguintes fatores: idade avançada (OR 1,11), maior gravidade inicial (OR 10,05) e baixa concentração sérica de HCQ. Além disso, resultados ruins estiveram associados ao uso de agentes betabloqueadores seletivos e bloqueadores dos receptores da angiotensina II. A mortalidade obteve índices menores naqueles que receberam 3 dias de HCQ-AZ em relação aos indivíduos que receberam outros esquemas terapêuticos. Vale-se resguardar que essa pesquisa apresenta algumas falhas descritivas que necessitam de maiores esclarecimentos, como as características baseline dos pacientes; presença de grupo controle; análises antes e após as intervenções; e a validade das estatísticas (BRASIL, 2020).

As conclusões de um estudo clínico aberto randomizado identificou, através de métodos analíticos, que o tratamento em associação de AZT e HCQ possui efeitos mais favoráveis em relação à viremia do Covid-19 em comparação com os resultados modestos da monoterapia com HCQ. Todavia é importante ressaltar que essas análises possuem limitações, portanto alguns vieses necessitam de investigação adicional (BRASIL, 2020).

Deve-se ter em mente que a HCQ e a AZT, devem ser utilizadas cuidadosamente, principalmente a AZT por ser um antimicrobiano e o uso indiscriminado pode provocar resistência bacteriana. Além do uso da CQ que pode provocar aumento no intervalo QT, retinopatia e distúrbios cardiovasculares (OLIVEIRA; MORAIS, 2020).

Anticoagulação

A heparina é um anticoagulante que consiste em uma mistura heterogênea de sulfomucopolissacarídeos, contendo também um componente peptídico mínimo de dois aminoácidos (glicina e serina). A heparina exerce uma capacidade de ligação para a superfície endotelial e várias proteínas plasmáticas. A faixa de peso molecular da heparina não fracionada (HNF) é 5.000-30.000. As frações de baixo peso molecular da heparina (HBPM) inibem efetivamente o fator X ativado (Fator Xa), enquanto exercendo um efeito menos inibitório sobre a trombina, em comparação com as formas não fracionadas. Em alguns estudos, foi demonstrado que os pré-tratamentos com HBPM, mantêm sua eficácia para tromboembolismo e, em comparação com HNF, apresentam maior biodisponibilidade e necessidade de administração menos frequente. A atividade biológica da heparina depende crucialmente da antitrombina endógena anticoagulante (BRUCE *et al.*, 1994).

Tem sido categorizado que a alta mortalidade observada entre os pacientes da Covid-19 pode ser devido à embolia pulmonar (EP) não reconhecida e trombose pulmonar *in situ*. Algumas estimativas sobre o risco do tromboembolismo arterial e venoso ainda são complicações preliminares e são dependentes do diagnóstico local e de estratégias preventivas farmacológicas. Além disso, uma das preocupações da Covid-19 é a infecção caracterizada por uma coagulopatia por dímero D alto e concentrações de fibrinogênio com pequenas alterações de protrombina e contagem de plaquetas. Pois, a coagulopatia associada leva a um estado pró-trombótico com prevalência de tromboembolismo venoso de até 69% em pacientes gravemente doentes, independente do uso de trombopprofilaxia farmacológica. Não é recomendada a trombopprofilaxia de rotina em pacientes ambulatoriais com quadro agudo da doença ou sintomas respiratórios, pois foi observado que pelo menos metade dos eventos tromboembólicos foram diagnosticado nas primeiras 24 horas de internação, sendo, portanto, inevitável através da trombopprofilaxia que teria sido inadequadamente dosada na presença de TEV agudo (LODIGIANI *et al.*, 2020).





Em tratamento terapêutico quando comparado a doses profiláticas de anticoagulação (AC), obteve uma subanálise em pacientes dentro de 48 horas após a admissão, mostrando que a AC terapêutica foi associada a uma redução de 14% no risco de mortalidade comparada a AC profilático que não teve significância estatística ($p=0,08$) (NADKARNI *et al.*, 2020).

Embora algumas características da disfunção da coagulação em pacientes com Covid-19 ainda não sejam certas, foi considerado que altos níveis de dímero D é o marcador mais típico, podendo aumentar o risco tromboembolismo pulmonar. Pois com base nos dados extraídos desses pacientes durante os primeiros dois meses de surto viral, 59,6% dos casos considerados graves mostraram uma característica de dímero D elevado (limiar como 0,5 mg/L) e a montagem de plaquetas parecia menor do que o grupo que não estava em estado grave, o que atraiu a atenção à coagulopatia secundária para Covid-19 (SHI; LV; LIN, 2019).

Até então, tem se visto que elevado o marcador de dímero D pode ser considerado um fator de risco para a progressão grave do Covid-19 e o aumento da incidência de complicações tromboembólicas, sugerindo estratégias de anticoagulação que podem ser benéficas na infecção por SARS-CoV2. Diante disso tem se usado o tratamento com heparina (principalmente a de baixo peso molecular e enoxaparina 40-60 mg/dia) que se mostrou benéfico, já que a mortalidade melhorou significativamente em 28 dias para casos graves. Além da função de anticoagulante da heparina e de bloquear a trombina, ela pode reduzir a inflamação sistêmica e pulmonar além de limitar a invasão viral, suprimindo os neutrófilos ou a migração de leucócitos protegendo o endotélio microvascular de distúrbios (SHI; LV; LIN, 2019).

CONCEITUANDO OS CUIDADOS PALIATIVOS

Compreende-se que os cuidados paliativos são um campo da medicina que oferece cuidados centrados no paciente para indivíduos e suas famílias. Ele aborda o sofrimento causado por todas as doenças graves, podendo ser útil em todos os estágios da trajetória da doença. Os cuidados paliativos podem ser utilizados a qualquer momento após o diagnóstico de uma condição limitante da vida, mas muitas vezes são mais eficazes no início do curso da doença em conjunto com os cuidados curativos, para ajudar a gerenciar as necessidades físicas, psicológicas e psicossociais dos pacientes e suas famílias. Quando a cura não é mais possível, o alívio do sofrimento torna-se predominante e é a base dos cuidados paliativos como especialidade e filosofia de cuidado. É essencial que os cuidados paliativos sejam diferenciados dos cuidados em fim de vida, que desempenham um papel pequeno, mas significativo, para o provedor de cuidados paliativos (BORASIO *et al.*, 2020; RADBRUCH *et al.*, 2020).

Existem muitas definições de cuidados paliativos, dentre elas destaca-se a da OMS que afirma: “Os cuidados paliativos são uma abordagem que melhora a qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias que enfrentam o problema associado a doenças potencialmente fatais, por meio da prevenção e alívio do sofrimento através da identificação precoce e avaliação e tratamento plausíveis da dor e outros problemas, físicos, psicossociais e espirituais” (WHO, 2007, p. 3).

Os cuidados paliativos são organizados e direcionados à equipe de saúde da seguinte maneira:

- Melhorar a qualidade de vida e o curso da doença.
- Aliviar sintomas angustiantes, principalmente no que concerne à dor.
- Encarar como natural a relação de causa e consequência da doença com a morte.
- Respeitar o processo e o tempo natural da morte.
- Envolver princípios psicológicos e espirituais na conduta com o paciente.
- Disponibilizar uma rede de apoio para que o paciente se mantenha o mais enérgico até a morte.





- Acolher a família e os pacientes, conduzindo-os à uma rede de apoio que ajude a encarar a doença e o luto.
- Devem ser instaurados no início da doença junto a outras terapêuticas, com o objetivo de alargar a vida, além de estabelecer os possíveis desfechos e prognóstico do paciente (BORASIO *et al.*, 2020).

Cuidados Paliativos: Modalidades assistenciais/Domínios de atendimento

Na última década os Cuidados Paliativos estão ganhando terreno globalmente e, no Brasil, não tem sido diferente. Estimativas indicam que, em todo o mundo, mais de 20 milhões de pessoas necessitem de CP no final da vida todos os anos, sendo 69% destes adultos com mais de 60 anos e apenas 6% são crianças. Os cuidados paliativos de melhor qualidade estão disponíveis para apenas 14% da população mundial e estão concentrados em países europeus. A maior proporção (78%) de adultos com necessidade de cuidados paliativos vivem em países de baixa e média renda e sofrem de doenças não transmissíveis (90%), como doenças cardiovasculares, câncer e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Em 2017 haviam aproximadamente 25.000 hospícios - instituições prestando cuidados paliativos - em todo o mundo (WORLDWIDE PALLIATIVE CARE ALLIANCE, 2020). O Brasil contava com 177 serviços de cuidados paliativos em 2018 e em 2019, já eram mais de 190. Porém esse aumento de quase 8% é insuficiente para colocar o país no grupo de nações com melhor nível de cobertura em Cuidados Paliativos (SANTOS, 2020).

Os cuidados paliativos podem ser prestados em muitos locais. No hospital, existem serviços de consultas de cuidados paliativos, unidades de internamento e programas de cuidados ambulatoriais. Instalações de enfermagem qualificadas também podem oferecer serviços de consulta de cuidados paliativos, bem como níveis de cuidados paliativos. Programas de cuidados paliativos domiciliares agora existem em muitas comunidades para pacientes que continuam a buscar tratamento agressivo e não estão prontos para a transição para hospital (BORASIO *et al.*, 2020). Não existe um único local em que se possa realizar cuidados paliativos, mas é certo que independentemente do lugar que o paciente estiver - domicílio, instituição hospitalar, ambulatório, instituição de longa permanência ou *hospice* - a qualidade do cuidado e o ambiente em que são realizados também se tornam significativos para o processo (MANUAL DE CUIDADOS PALIATIVOS, 2020).

Domínios (Quadro 1) são aspectos pessoais como condição física, psicológica, nível de independência, relações sociais, meio ambiente e espiritualidade/religiosidade/crenças que permitem mensurar a qualidade de vida do indivíduo sob cuidados paliativos, por meio de um instrumento desenvolvido pelo grupo chamado World Health Organization Quality of Life (WHOQOL) e traduzido e validado para o Brasil por um grupo de pesquisadores na Universidade Federal do Rio Grande do Sul (VIEIRA; GOLDIM, 2012)





Quadro 1 - Domínios de cuidados paliativos.

<ul style="list-style-type: none">✓ Avaliação e gestão da dor: <p>Opioides, analgésicos não opioides, medicamentos adjuvantes para a dor.</p> <p>Uso de <i>Canabinoides</i>.</p> <p>Reabilitação, fisioterapia, massagem.</p> <p>Tratamento intervencionista da dor.</p> <p>Abordagens psicológicas (imagens guiadas, <i>biofeedback</i>).</p> <p>Abordagens integrativas (medicina manual, acupuntura, <i>reiki</i>, meditação)</p> <p>Cirurgia, quimioterapia paliativa e radioterapia.</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Avaliação e gestão de sintomas sem dor: <p>Dispneia, náuseas, vômitos, diarreia, constipação, prurido, soluços, tosse, hemoptise, secreções, mucosite, xerostomia, anorexia, caquexia, perda de peso, fadiga, febre, linfedema, delírio, ansiedade, depressão, insônia, dor antecipatória, luto complicado.</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Prognóstico✓ Avaliação das metas de tratamento de cuidados.✓ Habilidades de comunicação: <p>Comunicação de más notícias.</p> <p>Conduzindo metas de conferência familiar de cuidados.</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Abordando os aspectos espirituais, religiosos, existenciais e culturais do cuidado:✓ Questões psicossociais✓ Discussões de planejamento de cuidados antecipados: <p>Representantes de assistência médica, tomador de decisão substituto, procuração durável para assistência médica.</p> <p>Testamentos em vida, diretrizes médicas, formulários POLST / MOLST.</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Determinação da capacidade de tomada de decisão.✓ Discussões em torno do consentimento informado / tomada de decisão compartilhada.✓ Avaliação e tratamento de emergências de cuidados paliativos: <p>Compressão da medula espinhal iminente, obstrução das vias aéreas, síndrome da veia cava superior, dor intratável, tamponamento cardíaco, hemorragia maciça, hipercalcemia, convulsões, obstrução intestinal, retenção urinária, trombose venosa profunda e embolia pulmonar.</p> <ul style="list-style-type: none">✓ Cuidado com o paciente que está morrendo ativamente:✓ Discutir questões relacionadas à hidratação e nutrição parenteral (AHN), incluindo a gastrostomia.✓ Procedimentos paliativos:✓ Paracentese, toracocentese, tratamento intervencionista da dor, tratamento de feridas malignas.✓ Tratamentos de retirada e retenção na fonte: <p>Ventilação mecânica, ventilação de pressão positiva não invasiva, diálise, AHN, cardioversor-desfibrilador implantável automático.</p> <ul style="list-style-type: none">✓ O uso de sedação paliativa.✓ Erro médico ou outras complexidades éticas e legais.✓ Avaliação da equipe interdisciplinar e coordenação do atendimento.✓ Garantir a continuidade do atendimento em todos os ambientes.✓ Luto.
--

Fonte: Adaptado de Borasio *et al.* (2020).

A identificação de quais pacientes são adequados para os serviços de cuidados paliativos requer conhecimento da trajetória da doença, da gravidade dos sintomas e da carga da doença e das necessidades complexas e multifatoriais do paciente e de seus familiares. A discussão de quando os cuidados paliativos devem ser aplicados é uma das decisões mais difíceis do clínico no atendimento ao paciente. Por esse motivo, o momento ideal para a discussão dos serviços de cuidados paliativos é no momento do diagnóstico de doença crônica complexa ou grave com risco de vida (Quadro 2) (BORASIO *et al.*, 2020).





Quadro 2. Pacientes elegíveis para cuidados paliativos.

✓ Qualquer pessoa com prognóstico inferior a 3 anos.

✓ Doença médica grave complexa crônica avançada:

Insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença hepática em estágio terminal.

Doença renal em estágio final antes de iniciar e para aqueles em diálise.

Câncer avançado, não curável ou metastático no momento do diagnóstico.

Doenças neurodegenerativas: demência, esclerose lateral amiotrófica, doença de Parkinson, HIV / AIDS avançado.

Status pós-parada cardíaca / lesões cerebrais anóxicas.

Trauma grave e fraturas em idade avançada.

Traumatismo cranioencefálico significativo, hemorragia intracerebral ou derrames.

✓ **Pacientes criticamente enfermos, aqueles que requerem cuidados prolongados na UTI ou retornam à UTI.**

✓ **Cuidado com o paciente que está morrendo ativamente:**

Pacientes idosos com dependência aumentada, fragilidade, debilidade, deficiência de crescimento ou lesões por pressão.

Pacientes com múltiplas comorbidades.

Dor descontrolada ou outros sintomas não dolorosos.

Pacientes com visitas frequentes ao departamento de emergência e hospitalizações ou readmissões.

✓ **Pacientes com deficiência intelectual e de desenvolvimento.**

✓ **Potencial doador de órgãos ou candidato a receptor.**

✓ **Pedidos de morte antecipada, eutanásia ou suicídio assistido por médico.**

✓ **Pacientes internados em casa, em casa de repouso ou em hospícios.**

✓ **Baixo status funcional ou de desempenho ou declínio significativo recente.**

✓ **Conflitos na tomada de decisão médica ou conflito de paciente e família sobre decisões de tratamento.**

✓ **Erro médico ou outras complexidades éticas e legais.**

Fonte: Adaptado de Borasio *et al.* (2020).

HABILIDADES COMUNICATIVAS SOBRE O PROGNÓSTICO

O envolvimento do paciente e da família, usando a tomada de decisão compartilhada, é essencial durante o atendimento eficaz ao paciente. As habilidades de comunicação necessárias para coordenar o atendimento às necessidades complexas de pacientes com doenças crônicas avançadas são fundamentais para a melhoria da qualidade de vida, bem como para a satisfação do paciente e da família. Ser capaz de comunicar o prognóstico com empatia é uma habilidade essencial necessária para todos os médicos primários e especializados que cuidam de pacientes com doenças crônicas complexas, especialmente quando se aproximam do fim da vida. Comunicar notícias relacionadas a doenças graves, bem como morte e morrer é uma das tarefas mais difíceis para todos os médicos (KAVALIERATOS *et al.*, 2016).

A habilidade de comunicar más notícias inclui notificar pacientes e familiares sobre diagnóstico e prognóstico, comunicar falha, mudança ou limitação terapêutica, informar o óbito, dentre outros (MANUAL DE CUIDADOS PALIATIVOS, 2020). Numerosos estudos de pacientes em fim de vida e suas famílias mostram que a melhoria da comunicação está claramente relacionada à maior satisfação do paciente e da família com seu atendimento (KAVALIERATOS *et al.*, 2016).





Os pacientes preferem uma comunicação direta e empática que não seja excessivamente otimista nem demasiadamente pessimista e inclua uma troca prática de informações para que as decisões mais adequadas possam ser tomadas. Nesse sentido, a tomada de decisão compartilhada, centrada no paciente e orientada por objetivos, é fundamenta na comunicação eficaz no momento do diagnóstico de doenças médicas graves complexas. Os vários benefícios da comunicação eficaz incluem o incentivo a relacionamentos de cura, uma troca mais precisa de informações e um melhor gerenciamento da incerteza (WRIGHT *et al.*, 2008).

Os objetivos pessoais quando se aproxima o fim da vida variam muito e às vezes podem ser conflitantes. É essencial descobrir o que é mais importante para o paciente. É a maior quantidade de vida *versus* a melhor qualidade de vida, estar livre de dor e sintomas e cercado por entes queridos? Discussões honestas, explícitas e abertas com pacientes e familiares a respeito de seus valores, esperanças, medos, encargos e preferências de tratamento permitirão melhor o estabelecimento de metas realistas e viáveis de atendimento (WRIGHT *et al.*, 2008).

EFICÁCIA DOS CUIDADOS PALIATIVOS

Vinte e quatro ensaios (55,8% / 4.576 pacientes), dentre os 150 artigos selecionados, avaliaram a qualidade de vida (QV) do paciente com 85,7% sendo conduzido em um ambiente ambulatorial e na maioria dos pacientes com câncer (71,4%). Houve uma melhora estatisticamente significativa na QV para aqueles que receberam cuidados paliativos em um a três meses de acompanhamento, mas nenhuma diferença observada no período de quatro a seis meses de acompanhamento quando as análises de sensibilidade se restringiram a ensaios de baixo risco de viés. Vinte e nove estudos avaliaram intervenções de cuidados paliativos para sintomas físicos. Dez estudos agrupados independentemente do viés de risco, indicaram redução estatisticamente e clinicamente significativa da carga de sintomas em um a três meses e quatro a seis meses de acompanhamento, mas houve uma heterogeneidade extremamente alta. Restringindo as análises de sensibilidade a ensaios com baixo risco de viés (quatro ensaios), os cuidados paliativos não foram associados à mudança na carga de sintomas em nenhum dos pontos de tempo de acompanhamento. A sobrevivência foi avaliada em 17 estudos (8.196 pacientes). Sete ensaios clínicos agrupados, independentemente do viés de risco, não indicaram nenhum benefício de sobrevivência associado aos cuidados paliativos. Restringindo as análises de sensibilidade a estudos com baixo risco de viés (dois estudos), houve resultados conflitantes em relação ao benefício de sobrevida (TAYLOR *et al.*, 2017).

A *American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline* forneceu importantes subsídios no que concerne o manejo de pacientes com câncer. Recomenda-se que pacientes com câncer avançado devem ser encaminhados para equipes interdisciplinares de cuidados paliativos (consulta) que fornecem atendimento hospitalar e ambulatorial no início do curso da doença, juntamente com o tratamento ativo do câncer (tipo: baseado em evidências, os benefícios superam os danos; qualidade da evidência: intermediária; força de recomendação: forte). Para pacientes recém-diagnosticados com câncer avançado, o painel de especialistas sugere o envolvimento precoce de cuidados paliativos dentro de oito semanas após o diagnóstico (tipo: consenso informal, benefícios superam os danos; qualidade da evidência: intermediária; força de recomendação: moderada) (FERRELL *et al.*, 2017).

Entre os pacientes com câncer com alta carga de sintomas e/ou necessidades físicas ou psicossociais não atendidas, os programas de atendimento ambulatorial do câncer devem fornecer e usar recursos dedicados (médicos de cuidados paliativos) para fornecer serviços de cuidados paliativos para complementar as ferramentas do programa existentes (tipo: baseado em evidências, os benefícios superam danos; qualidade da evidência: intermediária; força de recomendação: moderada). Por esta razão, os cuidados paliativos para pacientes com câncer avançado devem ser prestados por equipes interdisciplinares de cuidados paliativos com consulta disponível em ambientes ambulatoriais e hospitalares. Além disso, pacientes com





câncer avançado devem receber serviços de cuidados paliativos, que podem incluir encaminhamento a um provedor de cuidados paliativos (FERRELL *et al.*, 2017).

Os componentes essenciais dos cuidados paliativos podem incluir (FERRELL *et al.*, 2017):

- Harmonia e construção de relacionamento com pacientes e cuidadores familiares.
- Sintomas, angústia e gerenciamento do estado funcional (por exemplo, dor, dispneia, fadiga, distúrbios do sono, humor, náuseas ou constipação).
- Exploração da compreensão e educação sobre doenças e prognósticos.
- Esclarecimento dos objetivos do tratamento.
- Avaliação e apoio às necessidades de enfrentamento (por exemplo, fornecimento de terapia de dignidade).
- Assistência na tomada de decisões médicas.
- Coordenação com outros prestadores de cuidados.
- Fornecimento de referências a outros prestadores de cuidados, conforme indicado.

COVID-19 E CUIDADOS PALIATIVOS

Abordagem de cuidados paliativos para pacientes com Covid-19

A OMS emitiu orientações sobre como manter os serviços essenciais de saúde durante a pandemia, destacando imunização, atendimento materno, atendimento de emergência e doenças crônicas, entre outros, mas não houve menção a cuidados paliativos. Este foi um descuido.

Na verdade, os cuidados paliativos devem ser uma parte explícita dos planos de resposta nacionais e internacionais para Covid-19. Etapas práticas podem ser tomadas: garantir o acesso a medicamentos (como opioides) e equipamentos de proteção, considerar um maior uso de telemedicina e vídeo, discutir planos de cuidados antecipados, fornecer melhor treinamento e preparação para toda a força de trabalho de saúde e abraçar o papel de cuidadores leigos e a comunidade em geral. Pois, uma pandemia é uma causa e um poderoso amplificador de sofrimento, por meio de doenças físicas e morte, diante de tensões, de ansiedades, da instabilidade financeira e social. Portanto o alívio desse sofrimento, em todas as suas formas, deve ser uma parte fundamental da resposta (THE LANCET, 2020).

Em uma recente revisão sistemática foi analisado o papel e a resposta das equipes de cuidados paliativos e de *hospices* a epidemias/pandemias virais, buscando informar uma resposta à pandemia Covid-19. Este estudo concluiu que os serviços de *hospices* e paliativos têm um papel fundamental na resposta a Covid-19, respondendo de forma rápida e flexível; é preciso garantir que protocolos para o gerenciamento de sintomas estejam disponíveis e treinar não especialistas em seu uso; é necessário estar envolvido na triagem; considerando transferir recursos para a comunidade; relevando a redistribuição de voluntários para fornecer cuidados psicossociais e de luto; facilitar a humanização entre os funcionários e adotar medidas para lidar com o estresse; usar tecnologia para se comunicar com pacientes e cuidadores; e a adoção de sistemas padronizados de coleta de dados para informar as mudanças operacionais e melhorar o atendimento e dados), pessoal (implantação, combinação de habilidades e resiliência), espaço (provisão para a comunidade e uso de tecnologia) e material (medicamentos e equipamentos, bem como equipamentos de proteção individual) (ETKIND *et al.*, 2020).

Verifica-se um estudo com base na carga de sintomas, gestão, resposta ao tratamento e resultados para uma série de casos de 101 pacientes internados com Covid-19 confirmado encaminhado para cuidados paliativos hospitalares. Os sintomas mais prevalentes foram dispneia, agitação, sonolência, dor e delirium. Cinquenta e oito pacientes foram prescritos uma infusão subcutânea.





Os medicamentos usados com frequência (dose média [intervalo] / 24 horas) foram opioides (morfina, 10 [5-30] mg; fentanil, 100 [100-200] mcg; alfentanil, 500 [150-1000] mcg) e midazolam (10 [5-20] mg). As infusões foram avaliadas como pelo menos parcialmente eficazes para 40/58 pacientes, enquanto 13 pacientes morreram antes da revisão. Os pacientes passaram uma mediana [IQR] de 2 [1-4] dias sob a equipe de cuidados paliativos, que fez 3 [2-5] contatos entre o paciente, família e médicos. Em 30 de março de 2020, 75 pacientes morreram; 13 receberam alta para a enfermaria, casa ou *hospice*; e 13 continuaram recebendo cuidados paliativos hospitalares. Os cuidados paliativos são um componente essencial para a resposta Covid-19 e as equipes devem se adaptar rapidamente às novas formas de trabalho (LOVELL *et al.*, 2020).

Em 2020, um grupo de especialistas em cuidados paliativos, políticas de saúde e saúde global e oncologia reuniu um grupo de trabalho para projetar um evento internacional - Cuidados Paliativos, Cultura e Clínica – realizado em Toronto, Canadá. Isso ajudará a forjar novas colaborações e maneiras de compreender o impacto dos sistemas de saúde e dos fatores políticos, econômicos e socioculturais na prática dos cuidados paliativos.

A pandemia Covid-19 subsequentemente destacou a relevância das forças geopolíticas mais amplas que terão um impacto nos cuidados paliativos na era pós-Covid-19. Este evento foi realizado online em janeiro de 2021 e levou em consideração como os valores econômicos, acadêmicos e culturais concorrentes moldam as prioridades, a tomada de decisões e o acesso aos cuidados oncológicos e aos cuidados paliativos e para o fim da vida.

Este evento teve como objetivo facilitar o diálogo e a colaboração para determinar como a integração e a colaboração entre os setores de pesquisa, educação, política de saúde, alocação de recursos e cuidados clínicos podem ajudar a alcançar um acesso mais equitativo a cuidados paliativos e de fim de vida de alta qualidade em populações dispersas cultural, econômica e geograficamente (RODIN *et al.*, 2020).





Quadro 3. Abordagem de cuidados paliativos sugerida para pacientes com Covid-19 e comparação com outras abordagens.

	Abordagem de cuidados paliativos para pacientes com doença avançada	Abordagem de terapia intensiva para pacientes com Covid-19	Abordagem de cuidados paliativos para pacientes com Covid-19
Avaliação dos sintomas	Face a face durante as rodadas da equipe interdisciplinar.	Breve avaliação à beira do leito.	Videoconferência para minimizar a exposição e conservar o EPI.
Dispneia	O oxigênio geralmente não é administrado. Opioides. Esteroides. Nebulizadores. Sedação paliativa em casos refratários.	Intubação e sedação. Esteroides recomendados apenas para pacientes com SDRA. Nebulizadores não recomendados.	Oxigênio por cânula nasal. Opioides. Possível papel dos esteroides. Sedação paliativa em casos refratários.
Delírio	Minimize as drogas psicoativas. Sedação paliativa em casos refratários.	Sedação durante a ventilação mecânica.	Medicamentos psicoativos, como haloperidol. Sedação paliativa em casos refratários.
Objetivos de atendimento e não reanimação cardiopulmonar (RCP)	Discuta com os pacientes e familiares nas clínicas ou durante a hospitalização.	Normalmente não é discutido e os médicos de emergência assumem que cada paciente que chega é um código completo.	Discuta as metas de atendimento e ordens de RCP com todos os pacientes idosos, residentes de asilos e pacientes com doença avançada. Considere ter pulseiras RCP.
Apoio familiar / reuniões familiares	Geralmente durante a visita à clínica ou hospitalização.	Sem visitação. Família isolada ou em quarentena.	Visitas de vídeo e conferências.
Cuidados de fim de vida	Hospice principalmente em casa. Combinação de familiares e enfermeiras visitantes.	Paciente morre no hospital, principalmente na UTI. Família impossibilitada de ficar ao lado do leito.	Considere internação hospitalar. Equipar os hospices com salas temporárias de pressão negativa fáceis de instalar. Treine o pessoal do hospício em telemedicina e teleconsulta.
Luto	Fornecido para familiares próximos por até 1 ano a partir da morte do paciente.	Não é feito rotineiramente.	Apoio de tele aconselhamento e luto por pessoal treinado. Grupos de suporte virtual.

Fonte: Adaptado de Fadul, Elsayem, Bruera (2021).





HABILIDADES COMUNICATIVAS EMPREGADAS NOS CUIDADOS PALIATIVOS

Para mitigar o impacto devastador da Covid-19, o distanciamento social e as restrições aos visitantes em instalações de saúde foram amplamente implementadas. Essas políticas e práticas, juntamente com o impacto direto da disseminação da Covid-19, complicam as questões de luto que são relevantes para os prestadores de serviços médicos. Com a probabilidade de menos (ou nenhuma) família ter permissão para visitar, os médicos devem estar abertos para ter conversas honestas enquanto exploram maneiras de oferecer conexão. Ajudar a se preparar para uma provável morte é uma parte crítica do trabalho de luto antecipatório, particularmente porque a falta de preparação está associada ao cuidado paliativo pós-morte. O trabalho antecipatório do luto com as famílias é um componente crucial nos cuidados paliativos eficaz, pois sua implementação pode melhorar os resultados para as famílias durante o período de luto (WALLACE; WLADKOWSKI; GIBSON *et al.*, 2020).

O manejo baseado na comunicação, incluindo o reconhecimento, resposta e validação de respostas emocionais, é uma estratégia-chave para lidar com o luto antecipatório entre pacientes em estado crítico e suas famílias. Pacientes e famílias que têm oportunidades de aceitação cognitiva e emocional da morte apresentam melhores resultados na qualidade de vida dos familiares enlutados seis meses após a perda. Embora tenham sido forçados a abandonar os serviços tradicionais de funeral e sepultamento durante o surto da Covid-19, muitos estão optando por alternativas online baseadas em telecomunicações, que podem ser um meio eficaz de estender os serviços. Além disso, muitos conselhos de licenciamento têm suspenso temporariamente as restrições sobre como os profissionais licenciados podem facilitar a tele saúde e os serviços remotos (GIBSON *et al.*, 2020).

Um grupo de trabalho de médicos de cuidados paliativos interdisciplinares desenvolveu o kit de ferramentas de cuidados paliativos, que consiste em um capítulo detalhado em um recurso online Covid-19, um aplicativo móvel e desktop da Web, guias de uma página, cartões de bolso, e vídeos de treinamento de habilidades de comunicação. O conjunto de recursos fornece orientação especializada e baseada em evidências sobre o gerenciamento de sintomas, incluindo dispneia, dor e delírio, bem como sobre a comunicação de doenças graves, incluindo conversas sobre objetivos de atendimento, status do código e fim da vida. Também criaram uma linha direta de recursos de enfermagem com profissionais de enfermagem de cuidados paliativos e horário de atendimento virtual com um médico assistente de cuidados paliativos. Desde o seu desenvolvimento, o Toolkit tem ajudado a disseminar as melhores práticas para médicos não paliativos que prestam cuidados paliativos primários, permitindo que nossa equipe se concentre nas consultas de maior necessidade e aumentando a aceitação dos cuidados paliativos em ambientes hospitalares (LIMA *et al.*, 2020).

É de conhecimento geral, que a Covid-19 interrompeu a estrutura e o processo das reuniões de família com pacientes internados, devido às políticas de visitantes necessárias, mas restritivas, que não permitiam que as famílias estivessem presentes no hospital. Descrevemos a implementação da telemedicina para facilitar reuniões eletrônicas de família (*e-family*) para facilitar os cuidados paliativos de pacientes internados. Das 67 reuniões agendadas realizadas pelo serviço de cuidados paliativos, apenas duas reuniões foram abortadas, com 97% de sucesso nas reuniões agendadas ocorridas. Em uma escala do tipo *Likert* de cinco pontos, a avaliação clínica média da qualidade geral do *e-family meeting* foi de 3,18 (DP, 0,96). Dos 10 participantes únicos da família que concordaram em ser entrevistados, suas avaliações gerais das reuniões *e-family* foram altas. Mais de 80% das famílias entrevistadas participantes relataram que concordavam ou concordavam fortemente que eram capazes de fazer todas as suas perguntas, se sentiam à vontade para expressar seus pensamentos e sentimentos com a equipe clínica, sentiam que entendiam o cuidado que seu ente querido recebia e que a reunião familiar virtual os ajudou a confiar na equipe clínica (KUNTZ *et al.*, 2020).





Por outro lado, as crianças com necessidades especiais de saúde, doenças crônicas e deficiências imunológicas precisam de precauções especiais de saúde durante a pandemia de coronavírus e comunicação carinhosa e centrada na criança (FANG; LUO, 2020). Embora crianças e adolescentes saudáveis possam ter uma taxa de mortalidade mais baixa do que adultos impactados por coronavírus como uma coorte populacional, elas permanecem altamente vulneráveis às implicações psicossociais da pandemia que abala suas famílias, comunidades e o mundo (DONG; MO; HU, 2020).

DILEMAS ÉTICOS E BIOÉTICOS VIVENCIADOS NA ASSISTÊNCIA

Os médicos são frequentemente treinados para colocar de lado seus próprios sentimentos e emoções para colocar o bem-estar e o cuidado do paciente em primeiro lugar. Durante um momento de crise, esse foco pode ser ampliado e o conceito de autocuidado pode parecer contraintuitivo. No entanto, lidar com os pensamentos e emoções pessoais que surgem durante o cuidado é pertinente para fornecer cuidado ético contínuo para pacientes e familiares. Essa autoconsciência, ou a capacidade de atender às necessidades do paciente, ao ambiente geral de trabalho e à própria experiência subjetiva, pode potencializar o papel do autocuidado na superação do estresse e luto acumulados nos profissionais de saúde. Na verdade, a consciência pessoal, junto com o autocuidado interior e social, está positivamente associada à capacidade do profissional de saúde de enfrentar a morte em seu ambiente profissional. Algumas estratégias de autocuidado para ajudar os indivíduos a lidar com o estresse durante um evento incluem o seguinte: ser capaz de fazer pausas e se desconectar do evento de desastre, sentir-se preparado e informado para facilitar seu papel de resposta, estar ciente dos recursos e serviços locais para encaminhar os pacientes para obter assistência adicional de recuperação e ter supervisão adequada e apoio de pares, facilitando a resposta (WALLACE; WLADKOWSKI; GIBSON *et al.*, 2020).

Embora seja evidente que a mortalidade aumenta com a idade e com o número de órgãos envolvidos, atualmente existem dados limitados sobre escores e índices de mortalidade que podem ajudar os médicos a tomar essas decisões. Isso levará a uma grande incerteza na tomada de tais decisões, especialmente em um sistema de saúde que até agora enfatizou a autonomia do paciente, a intenção do tratamento curativo e os avanços tecnológicos para prolongar a vida. O dilema imposto pela Covid-19 criará uma mudança de paradigma na maneira como os profissionais de saúde lidam com a priorização de cuidados, e há uma necessidade de diretrizes aplicáveis localmente para apoiá-los na recomendação de tratamento prévio em UTI, quando apropriado. Muitas sociedades europeias emitiram critérios para auxiliar os profissionais de saúde na tomada de decisões de limitação de tratamento. Essas recomendações são baseadas no princípio ético do utilitarismo - maximizando benefícios para o maior número. Uma estrutura de alocação de múltiplos princípios recentemente proposta para o racionamento de cuidados durante a pandemia Covid-19 nos Estados Unidos (EUA) leva em consideração vários fatores, incluindo a probabilidade de sobrevivência até a alta hospitalar e a probabilidade de sobrevivência a longo prazo, enquanto prioriza indivíduos que desempenham um papel essencial em salvar vidas como profissionais de saúde. Os sistemas de saúde podem usar esses princípios para desenvolver e atualizar continuamente suas próprias diretrizes locais (MAVES *et al.*, 2020).

Relatórios do estado de Wuhan e Washington mostraram taxas de mortalidade de até 86% entre pacientes com Covid-19 que necessitaram de intubação e ventilação mecânica. Dada essa alta taxa de mortalidade, muitos idosos e pacientes com doenças crônicas avançadas podem optar por renunciar à intubação e a ventilação mecânica. A maioria dos médicos recebe pouco ou nenhum treinamento sobre a retenção de tratamentos não benéficos e a condução de discussões sobre cuidados de fim de vida. Em situações em que essas intervenções invasivas provavelmente causarão mais danos e desconforto do que benefícios, o princípio ético da não maleficência pode ser aplicado. Uma estrutura proposta recentemente descreve o processo de consentimento informado, que pode ajudar os profissionais de saúde a tomarem essas decisões difíceis, especialmente em pacientes que dão mais ênfase à qualidade de vida do que à





longevidade. Para tanto, a discussão sobre os objetivos do cuidado deve ocorrer idealmente antes que o paciente sucumba a uma doença grave, a fim de aliviar o fardo da tomada de decisão de parentes próximos em países como os EUA ou da equipe de saúde em países como o Reino Unido (CURTIS; KROSS; STAPLETON, 2020).

O treinamento imediato sobre o controle dos sintomas é essencial, pois a falta de conforto pode causar angústia aos pacientes e cuidadores e à equipe de saúde, levando ao esgotamento e à fadiga da compaixão. Ademais, o controle inadequado dos sintomas pode levar a intervenções que podem aumentar o risco de transmissão da doença aos profissionais de saúde, como ventilação mecânica não invasiva para dispnéia e colocação de contenção física para *delirium* agitado. O Quadro 3 destaca algumas recomendações potenciais sobre como paliar os sintomas e implementar intervenções de cuidados paliativos, especialmente em pacientes eletivos para não reanimação cardiopulmonar (HENDIN *et al.*, 2020).

É importante observar que, embora a abordagem de terapia intensiva e a abordagem de cuidados paliativos para pacientes com Covid-19 tenham várias diferenças, muitos desses pacientes acabarão morrendo na UTI, e é importante integrar as duas abordagens nesses pacientes. Um exemplo disso é a extubação compassiva de pacientes que requerem especialização em cuidados intensivos para minimizar a geração de aerossol durante a retirada do tubo e especialização em cuidados paliativos para minimizar o desconforto respiratório. Os esteroides podem ser úteis no paliativo da dispnéia em pacientes com câncer avançado, e recentemente foram recomendados para pacientes com Covid-19 e síndrome do desconforto respiratório agudo e em ventilação mecânica (ALHAZZANI *et al.*, 2020).

ABORDAGEM AO LUTO

As equipes de cuidados paliativos devem conversar com adultos que recebem cuidados paliativos sobre como eles estão discutindo sua própria doença ou diagnósticos com seus familiares jovens, pois as crianças podem estar particularmente temerosas do risco de perder seu ente querido neste momento de mensagens em massa sobre a perda humana. Muitos adultos não têm certeza do que dizer às crianças, mas estão cientes de que as crianças são afetadas pelas mudanças na comunidade e estão cientes do silêncio ou das mensagens nas redes sociais. Além disso, em meio a um momento de medo, isolamento e ansiedade, as equipes de cuidados paliativos pediátricos podem oferecer a ideia de adultos compartilhando certos valores fundamentais na comunicação sobre o coronavírus com as crianças. Nessa perspectiva, as equipes de cuidados paliativos são sábias para encorajar as famílias a basear sua comunicação com as crianças em valores-chave: honestidade e confiança, autocompaixão, segurança, sensibilidade, conexão, preparação, construção de comunidade, reconhecimento da morte como parte do ciclo de vida e legado (WEAVER; WIENER, 2020).

Em um estudo realizado com 30 pacientes admitidos na Unidade de Cuidados Paliativos (UCP) da Universidade *Columbia Irving Medical Center / NewYork - Presbyterian Hospital* entre 31 de março de 2020 e 10 de abril de 2020, todos os 30 pacientes apresentavam comorbidades antes da admissão hospitalar, com 70% dos pacientes apresentando mais de uma comorbidade. Vinte e quatro pacientes (80%) apresentavam anormalidades metabólicas, com hipernatremia observada em 17 pacientes (57%). Antes da admissão na UCP, todos os 30 pacientes desenvolveram SDRA, com 29 (97%) necessitando de oxigênio suplementar. Na admissão à UCP, o sintoma mais comum observado foi dispnéia (30 [100%]), seguido por delírio (22 [73%]), dor (10 [33%]) e ansiedade (10 [33%]). Morfina intravenosa (23 [77%]) e hidromorfona (11 [37%]) foram os medicamentos mais comumente usados. Um total de 62 visitas e ligações foram feitas por capelães e assistentes sociais para fornecer apoio espiritual e psicossocial (por exemplo, oferecendo orações de fim de vida aos pacientes e auxiliando os familiares no planejamento do funeral).





Ademais, no que concerne aos cuidados paliativos, o presente estudo também destaca o papel crucial dos assistentes sociais e capelães no fornecimento de apoio psicossocial e espiritual aos pacientes e familiares, especialmente devido ao grau limitado de contato que a maioria dos familiares tinha com seus entes queridos (SUN *et al.*, 2020).

Grandes desafios acompanharam a implementação de Cuidados Paliativos durante a pandemia de Covid-19, mas o impacto positivo na manutenção da qualidade de vida e dignidade humana dos pacientes e seus familiares são perceptíveis nos estudos apresentados. A consciência e busca pelo aprimoramento nas boas práticas de CP e preparo para lidar com futuras crises de saúde se mostram fundamentais para a construção de uma melhor assistência à saúde.





CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os cuidados paliativos hospitalares são uma parte imprescindível da resposta Covid-19, mas faltam dados e estudos longitudinais. Dispneia e agitação são comuns, mas respondem bem a opioides e benzodiazepínicos. Considerando o exposto, esta pesquisa destaca que dispneia e delirium foram os sintomas mais comumente observados em pacientes terminais com Covid-19. Doses relativamente baixas de morfina, hidromorfona e lorazepam foram necessárias para o controle dos sintomas.

O luto é um fator contínuo e importante da pandemia Covid-19 que afeta pacientes, famílias e profissionais de saúde. Alguns processos de luto são novos, relacionados ao distanciamento/isolamento social, incerteza/ autculpação relacionada à infecção e incapacidade de implementar enterros/funerais usuais. Outros são tipicamente experimentados perto do fim da vida, mas estão ocorrendo em uma escala sem precedentes, o que tem o potencial de ter efeitos individuais/sociais devastadores a curto e longo prazo. Compreender as complexidades desse luto, oferecer acesso e compartilhar recursos para melhorar a comunicação, a telessaúde, promoção adequada dos cuidados paliativos e autocuidado são componentes importantes para apoiar os pacientes, familiares, colegas e a nós mesmos.

A realidade é que a emergência da Covid-19 ultrapassou a capacidade do sistema de saúde e criou a necessidade de integração dos cuidados paliativos no planejamento da pandemia. Primeiro, há uma necessidade imediata de educação dos profissionais de saúde sobre os princípios dos cuidados paliativos e como fazer a triagem dos pacientes quando os recursos são escassos. Em segundo lugar, há uma necessidade de métodos alternativos para a prestação de cuidados paliativos, como telemedicina, tele aconselhamento e grupos de apoio ao luto online. Por fim, precisamos aprender com essa experiência e documentar os resultados, a fim de auxiliar o sistema de saúde na preparação para futuras pandemias.





REFERÊNCIAS

- ABDOLAH, N. *et al.* Letter to the editor: efficacy of different methods of combination regimen administrations including dexamethasone, intravenous immunoglobulin, and interferon-beta to treat critically ill Covid-19 patients: a structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 21, n. 1, p. 1-3, 2020.
- ABDULAZIZ, N.; SHAH, A. R.; MCCUNE, W. J. Hydroxychloroquine: balancing the need to maintain therapeutic levels with ocular safety: an update. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 30, n. 3, p. 249-255, 2018.
- ALHAZZANI, W. *et al.* Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 5, p. 854-887, 2020.
- AMAWI, H. *et al.* Covid-19 pandemic: an overview of epidemiology, pathogenesis, diagnostics and potential vaccines and therapeutics. **Futues Science**, v. 11, n. 4, p. 245-268, 2020.
- ARABI, Y.M. *et al.* Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 81, p. 184-190, 2019.
- ARONSON, J. K. *et al.* Covid-19 trials registered up to 8 March 2020 — an analysis of 382 studies. **The Centre for Evidence-Based Medicine**, 2020.
- BAI, Y. *et al.* Presumed asymptomatic carrier transmission of Covid-19. **Jama**, v. 323, n. 14, p. 1406-1407, 2020.
- BEAUMONT P. R. Chloroquine: Trump’s misleading claims spark hoarding and overdoses. **The Guardian** [on-line], 25 de março de 2020.
- BERTIN, D. *et al.* Anticardiolipin IgG autoantibodies are an independent risk factor of Covid-19 severity. **Arthritis Rheumatol**, v. 72, n. 11, p.1953–1955, 2020.
- BOND, K. *et al.* Post-Market Validation of Three Serological Assays for COVID-19. **Office of Health Protection, Commonwealth Government of Australia**, 2020.
- BORASIO, G. D. *et al.* For the Covid-task force of palliative ch. Covid-19: decision making and palliative care. **Swiss Med. Wkly.**, v. 150, p. w20233, 2020.
- BORNE, B. E. V. D. *et al.* Chloroquine and hydroxychloroquine equally affect tumor necrosis factor-alpha, interleukin 6, and interferon-gamma production by peripheral blood mononuclear cells. **The Journal of Rheumatology**, v. 24, n. 1, p. 55-60, 1997.
- BOURBOULIS, E. J. G. *et al.* Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. **Cell host & microbe**, v. 27, n. 6, p. 992-1000. e3, 2020.
- BOUVET, M. *et al.* *In vitro* reconstitution of SARS-coronavirus mRNA cap methylation. **PLOS Pathogens**, v. 6, n. 5, p.e1000863, 2010.





BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. **Protocolo de manejo clínico do coronavírus (Covid-19) na atenção primária à saúde**. 7. ed. Brasília, DF, 2020.

BREEN, E. C. *et al.* Infection with HIV is associated with elevated IL-6 levels and production. **The Journal of Immunology**, v. 144, n. 2, p. 480-484, 1990.

BROWNING, D. J. Hydroxychloroquine and chloroquine retinopathy: screening for drug toxicity. **American Journal of Ophthalmology**, v. 133, n. 5, p. 649-656, 2002.

BRUCE, D. *et al.* Thromboembolic disease due to thermolabile conformational changes of antithrombin Rouen-VI (187 Asn-->Asp). **Journal of Clinical Investigation**, v. 94, n. 6, p. 2265-74, 1994.

BUSARI, S.; ADEBAYO, B. Nigeria records chloroquine poisoning after Trump endorses it for coronavirus treatment. **CNN** [on-line], 23 de março de 2020. Disponível em: <https://edition.cnn.com/2020/03/23/africa/chloroquine-trump-nigeria-intl/index.html>

BUTLER, C.; PRINCIPLE: Platform Randomised trial of Interventions against COVID-19 in older people. **Primary Care Clinical Trials Unit**, 2021.

CESPEDES, M. S. C.; SOUZA, J. C. R. P. Coronavirus: a clinical update of Covid-19. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, n. 2, p. 116-23, 2020.

CHALUMEAU, N. C. *et al.* Heart conduction disorders related to antimalarials toxicity: an analysis of electrocardiograms in 85 patients treated with hydroxychloroquine for connective tissue diseases. **Rheumatology**, v. 46, n. 5, p. 808-810, 2007.

CHAN, J. F. *et al.* Improved molecular diagnosis of Covid-19 by the novel, highly sensitive and specific Covid-19-rdrp/hel real-time reverse transcription-pcr assay validated in vitro and with clinical specimens. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 58, n. 5, p. e00310-20, 2020.

CHAN, J. F. W. *et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 514-23 2020.

CHAN, J. F. W. *et al.* Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. **Emerging Microbes & Infections**, v. 9, n. 1, p. 221-36, 2020.

CHANNAPPANAVAR, R. *et al.* Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal Pneumonia in SARS-CoV-infected mice. **Cell Host Microbe**, v. 19, n. 2, p. 181-193, 2016.

CHATRE, C. *et al.* Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a systematic review of the literature. **Drug Safety**, v. 41, n. 10, p. 919-931, 2018.

CHAUHAN, A.; TIKOO, A. The enigma of the clandestine association between chloroquine and HIV-1 infection. **HIV Medicine**, v. 16, n. 10, p. 585-590, 2015.





CHEN, C.; ZHOU, Y.; WANG, D. W. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. **Herz**, v. 45, n. 3, p. 230-232, 2020.

CHEN, J. *et al.* A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (Covid-19). **Journal of Zhejiang University (Medical Science)**, v. 49, n. 1, p. 0-0, 2020.

CHEN, Z. *et al.* Efficacy of hydroxychloroquine in patients with Covid-19: results of a randomized clinical trial. **MedRxiv**, 2020.

CHORIN, E. *et al.* The QT interval in patients with SARS-CoV-2 infection treated with hydroxychloroquine/azithromycin. **Nat. Med.**, v. 26, n. 6, p. 808-809, 2020.

CLINICAL TRIALS. GOV. Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT). **ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT04280705**, 2020.

COHEN, S. N.; YIELDING, K. L. Spectrophotometric studies of the interaction of chloroquine with deoxyribonucleic acid. **Journal of Biological Chemistry**, v. 240, n. 7, p. 3123-3131, 1965.

COLSON, P. *et al.* Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight Covid-19. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 55, n. 4, p. 105932, 2020.

COLSON, P. *et al.* Temporal and age distributions of SARS-CoV-2 and other coronaviruses, Southeastern France. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 101, p. 121-125, 2020.

CONNOLLY, K. M. *et al.* Alteration of interleukin-1 activity and the acute phase response in adjuvant arthritic rats treated with disease modifying antirheumatic drugs. **Agents And Actions**, v. 25, n. 1, p. 94-105, 1988.

COOMBS, K. *et al.* Effects of chloroquine and cytochalasin B on the infection of cells by Sindbis virus and vesicular stomatitis virus. **Journal of Virology**, v. 37, n. 3, p. 1060-1065, 1981.

CORTEGIANI, A. *et al.* A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of Covid-19. **Journal of Critical Care**, v. S0883-9441, n. 20, p. 30390-7, 2019.

CURTIS, J. R.; KROSS, E. K.; STAPLETON, R. D. The importance of addressing advance care planning and decisions about do-not-resuscitate orders during novel coronavirus 2019 (Covid-19). **JAMA**, v. 323, n. 18, p. 1771-1772, 2020.

DAMLE, B. *et al.* Clinical Pharmacology Perspectives on the Antiviral Activity of Azithromycin and Use in Covid-19. **Clinical Pharmacology e Therapeutics**, v. 108, n. 2, p. 201-211, 2020.

D'CRUZ, D. Lupus and the art of clinical medicine. **Rheumatology**, v. 54, n. 6, p. 6-7, 2015.

DELOGU, I.; LAMBALLERIE, X. Chikungunya disease and chloroquine treatment. **Journal of Medical Virology**, v. 83, n. 6, p. 1058, 2011.





DEVAUX, C. A. *et al.* New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for Covid-19? **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 55, n. 5, p. 105938, 2020.

DEVAUX, C. A.; ROLAIN, J. M.; RAOULT, D. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and Covid-19 disease outcome. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 53, n. 3, p. 425-435, 2020.

DINARELLO, C. A. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. **Blood**, v. 117, n. 14, p. 3720–3732, 2011.

DIRETRIZES BRASILEIRAS PARA TRATAMENTO HOSPITALAR DO PACIENTE COM COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Farmacológico, CONITEC, **Ministério da Saúde**. Brasil, 2021.

DONG, L.; HU, S.; GAO, J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (Covid-19). **Drug Discoveries & Therapeutics**, v. 14, n. 1, p. 58-60, 2020.

DONG, Y.; MO, X.; HU Y *et al.* Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. **Pediatrics**, v. 58, n. 4, p. 712-713, 2020.

DOWALL, S. D. *et al.* Chloroquine inhibited Ebola virus replication in vitro but failed to protect against infection and disease in the in vivo guinea pig model. **The Journal of General Virology**, v. 96, n. 12, p. 3484-3492, 2015.

ENGELMANN, B.; MASSBERG, S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. **Nature Reviews Immunology**, v. 13, n. 1, p. 34-45, 2013.

ERCOLI, T. *et al.* Qualitative smell/taste disorders as sequelae of acute Covid-19. **Neurological Sciences**, v. 42, n. 12, p. 4921-4926, 2021.

ETKIND, S. N. *et al.* The role and response of palliative care and hospice services in epidemics and pandemics: a rapid review to inform practice during the Covid-19 pandemic. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 60, n. 1, p. e31-e40, 2020.

FADUL, N.; ELSAYEM, A. F.; BRUERA, E. Integration of palliative care into Covid-19 pandemic planning. **BMJ Support Palliat Care**, v. 11, n. 1, p. 40-44, 2021.

FALAVIGNA, M. *et al.* Diretrizes para o tratamento farmacológico da Covid-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 32, n. 2, p. 166–196, 2020.

FALZARANO, D. *et al.* Lack of protection against Ebola virus from chloroquine in mice and hamsters. **Emerging Infectious Diseases**, v. 21, n. 6, p. 1065, 2015.

FANG, F.; LUO, X.P. Facing the pandemic of 2019 novel coronavirus infections: the pediatric perspectives. **Zhonghua Er Ke Za Zhi**, v. 58, n. 0, p. E001, 2020.





- FENG, Z. *et al.* The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) directly decimates human spleens and lymph nodes. **MedRxiv**, 2020.
- FERREIRA, L. L. *et al.* Diretrizes AMB: Covid-19. **Associação Médica Brasileira**, v. 66, suppl. 2, p. 17-21, 2020.
- FERRELL, B. R. *et al.* Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 1, p. 96-112, 2017.
- FOX, S. E. *et al.* Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with Covid-19: an autopsy series from New Orleans. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 7, p. 681-686, 2020.
- FRISK-HOLMBERG, M.; BERGQVIST, Y.; ENGLUND, U. Chloroquine intoxication. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 15, n. 4, p. 502, 1983.
- FUNG, T. S.; LIU, D. X. Coronavirus infection, ER stress, apoptosis and innate immunity. **Frontiers in Microbiology**, v. 5, p. 296, 2014.
- GANYANI, T. *et al.* Estimating the generation interval for coronavirus disease (Covid-19) based on symptom onset data. **Euro Surveill**, v. 25, n. 17, p. 2000257, 2020.
- GAO, J.; HU, S. Update on use of chloroquine/hydroxychloroquine to treat coronavirus disease 2019 (Covid-19). **Bioscience Trends**, v. 14, n. 2, p. 156-158, 2020.
- GAO, J.; TIAN, Z.; YANG, X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of Covid-19 associated pneumonia in clinical studies. **Bioscience Trends**, v. 14, n. 1, p. 72-73, 2020.
- GATTINONI, L. *et al.* COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 6, p. 1099-1102, 2020.
- GAUTRET, P. *et al.* Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: a pilot observational study. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 34, p. 101663, 2020.
- GAUTRET, 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**, v. 56, n. 1, p. 105949, 2020.
- GAUTRET, P. *et al.* Natural history of Covid-19 and therapeutic options. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 16, n. 12, p. 1159-1184, 2020.
- GESER, A.; BRUBAKER, G.; DRAPER, C. C. Effect of a malaria suppression program on the incidence of African Burkitt's lymphoma. **American Journal of Epidemiology**, v. 129, n. 4, p. 740-752, 1989.





GIBSON, A. *et al.* Considerations for Developing Online Bereavement Support Groups. **Journal of Social Work in End-of-Life & Palliative Care**, v. 16, n. 2, p. 99-115, 2020.

GONG, Y. *et al.* Effects of methylprednisolone use on viral genomic nucleic acid negative conversion and CT imaging lesion absorption in Covid-19 patients under 50 years old. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 11, p. 2551-2555, 2020.

GRIFONI, A. *et al.* Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. **Cell**, v. 181, n. 7, p.1489–1501, 2020.

GRIMMER, B.; KUEBLER, W. M. The endothelium in hypoxic pulmonary vasoconstriction. **Journal of Applied Physiology**, v. 123, n. 6, p. 1635-1646, 2017.

GUNJA, N. *et al.* Survival after massive hydroxychloroquine overdose. **Anaesthesia and Intensive Care**, v. 37, n. 1, p. 130-133, 2009.

GUO, L.; REN, L.; YANG, S. *et al.* Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 15, p. 778-785, 2020.

GUO, Z. D.; WANG, Z. Y. ZHANG, S. F. *et al.* Aerosol and surface distribution of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in hospital wards, Wuhan, China, 2020. **Emerging Infectious Diseases**, v. 26, n. 7, p. 1583–1591, 2020.

GUPTA, N.; ZHAO, Y. Y.; EVANS, C. E. The stimulation of thrombosis by hypoxia. **Thrombosis Research**, v. 181, p. 77-83, 2019.

HADJADJ, J. *et al.* Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. **Science**, v. 369, n. 6504, p. 718-724, 2020.

HARZALLAH, I.; DEBLIQUIS, A.; DRÉNOU, B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 8, p. 2064–2065, 2020.

HELAL, G. K. *et al.* Hydroxychloroquine augments early virological response to pegylated interferon plus ribavirin in genotype-4 chronic hepatitis C patients. **Journal of Medical Virology**, v. 88, n. 12, p. 2170-2178, 2016.

HELMS, J. *et al.* High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 6, p. 1089–1098, 2020.

HENDIN, A. *et al.* End-of-life care in the emergency department for the patient imminently dying of a highly transmissible acute respiratory infection (such as COVID-19). **CJEM.**, v. 22, n. 4, p. 414-417, 2020.

HEROLD, T. *et al.* Elevated Level of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in Covid-19. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 146, n. 128, p. 136, 2020.





- HOFFMANN, M. *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, p. 271–280, 2020.
- HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.
- HUANG, M. *et al.* Treating Covid-19 with chloroquine. **Journal Of Molecular Cell Biology**, v. 12, n. 4, p. 322-325, 2020.
- IBA, T. *et al.* Coagulopathy of coronavirus disease 2019. **Critical Care Medicine**, v. 48, n. 9, p. 1358–1364, 2020.
- INGLOT, A. D. Comparison of the antiviral activity in vitro of some non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Journal of General Virology**, v. 4, n. 2, p. 203-214, 1969.
- ISON, M. G; WOLFE, C.; BOUCHER, H. W. Emergency Use Authorization of Remdesivir: The Need for a Transparent Distribution Process. **Journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 23, p. 2365-2366, 2020.
- KALIA, S.; DUTZ, J. P. New concepts in antimalarial use and mode of action in dermatology. **Dermatologic Therapy**, v. 20, n. 4, p. 160-174, 2007.
- KAPLAN, A. P.; JOSEPH, K.; SILVERBERG, M. Vias de formação de bradicinina e doença inflamatória. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 109, n. 2, p. 195 – 209, 2002.
- KAPLANSKI, G. Interleukin-18: biological properties and role in disease pathogenesis. **Immunol. Ver.**, v. 281, n. 1, p. 138–153, 2018.
- KATZ, S. J.; RUSSELL, A. S. Re-evaluation of antimalarials in treating rheumatic diseases: re-appreciation and insights into new mechanisms of action. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 23, n. 3, p. 278-281, 2011.
- KAVALIERATOS, D. *et al.* Association between palliative care and patient and caregiver outcomes: a systematic review and meta-analysis. **JAMA**, v. 316, n. 20, p. 2104–14, 2016.
- KEYAERTS, E. *et al.* Antiviral activity of chloroquine against human coronavirus OC43 infection in newborn mice. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 53, n. 8, p. 3416-3421, 2009.
- KLOK, F. A. *et al.* Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. **Thrombosis Research**, v. 191, p. 145–147, 2020.
- KUCIRKA, L. M. *et al.* Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polymerase chain reaction-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. **Annals of Internal Medicine**, v. 173, n. 4, p. 262-267, 2020.
- KUNTZ, J. G. *et al.* Feasibility and Acceptability of Inpatient Palliative Care E-Family Meetings During Covid-19 Pandemic. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 60, n. 3, p. e28-e32, 2020.





- KWIEK, J. J.; HAYSTEAD, T. A. J; RUDOLPH, J. Kinetic mechanism of quinone oxidoreductase 2 and its inhibition by the antimalarial quinolines. **Biochemistry**, v. 43, n. 15, p. 4538-4547, 2004.
- LAI, C. C. *et al.* Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. S1684-1182, n. 20, p. 30040-2, 2020.
- LAN, T. *et al.* IL-6 plays a crucial role in HBV infection. **Journal of Clinical and Translational Hepatology**, v. 3, n. 4, p. 271, 2015.
- LANCET, T. Palliative care and the COVID-19 pandemic. **The Lancet**, v. 395, n. 10231, p. 1168, 2020.
- LENK, C.; DUTTGE, G. Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective. **Therapeutics And Clinical Risk Management**, v. 10, n. 1, p. 537-46, 2014.
- LESTER, R. S. *et al.* Immunologic concepts of light reactions in lupus erythematosus and polymorphous light eruptions: I. The mechanism of action of hydroxychloroquine. **Archives of Dermatology**, v. 96, n. 1, p. 1-10, 1967.
- LEVI, M. *et al.* Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with Covid-19. **Lancet Haematol**, v. 7, n. 6, p. e438-e440, 2020.
- LI, R. *et al.* Attenuation of antimalarial agent hydroxychloroquine on TNF- α -induced endothelial inflammation. **International Immunopharmacology**, v. 63, p. 261-269, 2018.
- LI, Y. *et al.* Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with Covid-19. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 7, p. 903-908, 2020.
- LIM, H. S. *et al.* Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and its clinical implications in chemoprophylaxis against malaria caused by Plasmodium vivax. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 53, n. 4, p. 1468-1475, 2009.
- LIM, M. A.; PRANATA, R. The Danger of Sedentary Lifestyle in Diabetic and Obese People During the Covid-19 Pandemic. **Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes**, v. 13, 2020.
- LIMA, T. J. *et al.* Development of a Palliative Care Toolkit for the Covid-19 Pandemic. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 60, n. 2, p. e22-e25, 2020.
- LIPPI, G.; FAVALORO, E. J. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis. **Thromb Haemost**, v. 120, n. 5, p. 876-878, 2020.
- LIU, J. *et al.* Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. **Cell Discovery**, v. 6, n. 1, p. 1-4, 2020.
- LIU, Z.; SUN, C. B. Conjunctiva is not a preferred gateway of entry for SARS-CoV-2 to infect respiratory tract. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 9, p. 1410-1412, 2020.





LODIGIANI, C. *et al.*, Venous and arterial thromboembolic complications in Covid-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. **Thrombosis Research**, v. 191, p. 9-14, 2020.

LÖFFLER, B. M. *et al.* Effects of antimalarial drugs on phospholipase A and lysophospholipase activities in plasma membrane, mitochondrial, microsomal and cytosolic subcellular fractions of rat liver. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Lipids and Lipid Metabolism**, v. 835, n. 3, p. 448-455, 1985.

LONG, Q. X. *et al.* Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with Covid-19. **Nature Medicine**, v. 26, n. 6, p. 845–848, 2020.

LOVELL, N. *et al.* Characteristics, Symptom Management, and Outcomes of 101 Patients With COVID-19 Referred for Hospital Palliative Care. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 60, n. 1, p. e77-e81, 2020.

LU, W. *et al.* Severe acute respiratory syndrome - associated coronavirus 3a protein forms an ion channel and modulates virus release. **Proc Natl Acad Sci U S A**, v. 103, n. 33, p. 12540–12545, 2006.

LV, H. *et al.* Cross-reactive antibody response between SARS-CoV-2 and SARS-CoV infections. **Cell Reports**, v. 31, n. 9, p. 107725, 2020.

MAHESHWARI, R. K.; SRIKANTAN, V.; BHARTIYA, D. Chloroquine enhances replication of Semliki Forest virus and encephalomyocarditis virus in mice. **Journal of Virology**, v. 65, n. 2, p. 992-995, 1991.

MANUAL DE CUIDADOS PALIATIVOS. Coord. Maria Perez Soares D’Alessandro *et al.* – São Paulo: Hospital Sírio Libanês. **Ministério da Saúde**, 2020.

MAO, R. *et al.* Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with Covid-19: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Gastroenterol Hepatol**, v. 5, n. 7, p. 667-678, 2020.

MATES, M.; NESHER, G.; ZEVIN, S. Quinines--past and present. **Harefuah**, v. 146, n. 7, p. 560-572, 2007.

MAVES, R. C. *et al.* Triage of scarce critical care resources in COVID-19 an implementation guide for regional allocation: an expert panel report of the task force for mass critical care and the American College of chest physicians. **Chest**, v. 158, v. 1, p. 212-225, 2020.

MCFADYEN, J. D.; STEVENS, H.; PETER, K. The emerging threat of (micro)thrombosis in Covid-19 and its therapeutic implications. **Circulation Research**, v. 127, n. 4, p. 571–587, 2020.

MEHTA, P.; *et al.* Covid-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. **Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1033–1034, 2020.

MELLES, R. B.; MARMOR, M. F. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. **JAMA Ophthalmology**, v. 132, n. 12, p. 1453-1460, 2014.





- MILLER, D. K.; LENARD, J. Antihistaminics, local anesthetics, and other amines as antiviral agents. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 78, n. 6, p. 3605-3609, 1981.
- MORALES, A. J. R. *et al.* Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-Covid-19 Research (LANCOVID-19). Clinical, laboratory and imaging features of Covid-19: a systematic review and meta-analysis. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 34, p. 101623, 2020.
- MOUDGIL, K. D.; CHOUBEY, D. Cytokines in autoimmunity: role in induction, regulation, and treatment. **Journal of Interferon & Cytokine Research**, v. 31, n. 10, p. 695-703, 2011.
- MUSOKE, N. *et al.* Anticoagulation and bleeding risk in patients with Covid-19. **Thrombosis Research**, v. 196, p. 227-230, 2020.
- NADKARNI, G. N. *et al.* Anticoagulation, mortality, bleeding and pathology among patients hospitalized with Covid-19: a single health system study. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 76, n. 16, p. 1815-1826, 2020.
- NATIONAL HEALTH COMMISSION. Audio transcript of a news briefing held by the State Council of China on March 17, 2020.
- NATIONAL HEALTH COMMISSION. Interpretation of the sixth edition of the guidance for Covid-19: prevention, control, diagnosis, and management, 2020.
- NG, K. *et al.* Pre-existing and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans. **Science**, v. 370, n. 6522, p. 1339-1343, 2020.
- NICASTRI, E. *et al.* National institute for the infectious diseases “L. Spallanzani” IRCCS. Recommendations for Covid-19 clinical management. **Infectious Disease Reports**, v. 12, n. 1, p. 3-9, 2020.
- NICKBAKHS, S. *et al.* Epidemiology of seasonal coronaviruses: establishing the context for the emergence of coronavirus disease 2019. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 222, n. 1, p. 17-25, 2020.
- NORD, J. E. *et al.* Hydroxychloroquine cardiotoxicity in systemic lupus erythematosus: a report of 2 cases and review of the literature. **Seminars in arthritis and rheumatism**, v. 33, n. 5, p. 336-351, 2004.
- OLIVEIRA, E. S.; MORAIS, A. C. L. N. Covid-19: uma pandemia que alerta à população. **InterAmerican Journal of Medicine and Health**, v. 3, p. 1-7, 2020.
- ONG, S. W. X. *et al.* Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. **JAMA**, v. 323, n. 16, p. 1610-1612, 2020.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Folha informativa sobre COVID-19. **OPAS**, [s.d.].
- PAGE, F. Treatment of lupus erythematosus with mepacrine. **The Lancet**, v. 258, n. 6687, p. 755-758, 1951.





- PALLISTER, J. *et al.* Chloroquine administration does not prevent Nipah virus infection and disease in ferrets. **Journal of Virology**, v. 83, n. 22, p. 11979-11982, 2009.
- PATON, N. I. *et al.* Chloroquine for influenza prevention: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 11, n. 9, p. 677-683, 2011.
- PAULES, C. I. *et al.* Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. **Journal of the American Medical Association**, v. 323, n. 8, p. 707-08, 2020.
- PEREIRA, B. B. Challenges and cares to promote rational use of chloroquine and hydroxychloroquine in the management of coronavirus disease 2019 (Covid-19) pandemic: a timely review. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B**, v. 23, n. 4, p. 177-181, 2020.
- PERLMAN, S.; NETLAND, J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. **Nature Reviews Microbiology**, v. 7, n. 6, p. 439–450, 2009.
- PLANTONE, D.; KOUDRIAVTSEVA, T. Current and future use of chloroquine and hydroxychloroquine in infectious, immune, neoplastic, and neurological diseases: a mini-review. **Clinical Drug Investigation**, v. 38, n. 8, p. 653-671, 2018.
- POWELL, V. D.; SILVEIRA, M. J. What Should Palliative Care’s Response Be to the COVID-19 Pandemic? **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 60, n. 1, p. e1-e3, 2020.
- QIN, C. *et al.* Dysregulation of immune response in patients with Covid-19 in Wuhan, China. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 15, p. 762–768, 2020.
- QUEIROZ, E.C. *et al.* Use of the drug hydroxychloroquine as a potential treatment for coronavirus Covid-19: a literature review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 2, p. 3119-32, 2020.
- RADBRUCH, L. *et al.* Redefining Palliative Care-A New Consensus-Based Definition. **Journal of pain and symptom management**, v. 60, n. 4, p. 754-764, 2020.
- RAINSFORD, K. D. *et al.* Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. **Inflammopharmacology**, v. 23, n. 5, p. 231-269, 2015.
- RANA, M. A. *et al.* Comparison of Efficacy of Dexamethasone and Methylprednisolone in Improving PaO₂/FiO₂ Ratio Among Covid-19 Patients. **Cureus**, v. 12, n. 10, p. e10918, 2020.
- RECOVERY, C. G. *et al.* Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. **The New England Journal of Medicine**, v. 384, n. 8, p. 693-704, 2020.
- RHEN, T.; CIDLOWSKI, J. A. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. **The New England Journal of Medicine**, v. 353, n. 16, p. 1711-23, 2005.
- RISMANBAF, A.; ZAREI, S. Liver and kidney injuries in Covid-19 and their effects on drug therapy; a letter to editor. **Archives of academic emergency medicine**, v. 8, n. 1, p. e17-e17, 2020.





RODIN, G. *et al.* Covid-19, palliative care and public health. **European Journal of Cancer**, v. 136, p. 95-98, 2020.

ROQUES, P. *et al.* Paradoxical effect of chloroquine treatment in enhancing chikungunya virus infection. **Viruses**, v. 10, n. 5, p. 268, 2018.

ROTHER, C. *et al.* Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 10, p. 970–971, 2020.

SACRE, K.; CRISWELL, L. A.; MCCUNE, J. M. Hydroxychloroquine is associated with impaired interferon-alpha and tumor necrosis factor-alpha production by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. **Arthritis Research & Therapy**, v. 14, n. 3, p. 1-10, 2012.

SALINAS, L. V. *et al.* The role of interleukin 6 during viral infections. **Frontiers in microbiology**, v. 10, p. 1057, 2019.

SAMA, I. E. *et al.* Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin–angiotensin–aldosterone inhibitors. **European Heart Journal**, v. 41, n. 19, p. 1810-17, 2020.

SANTOS, A. F. J. **Atlas dos cuidados paliativos no Brasil 2019**. [livro eletrônico]/ André Filipe Junqueira dos Santos, Esther Angélica Luiz Ferreira, Úrsula Bueno do Prado Guirro; organização: Luciana Messa; coordenação: Stefhanie Piovezan. 1. ed. -São Paulo: ANCP, 2020.

SAVARINO, A. *et al.* Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 3, n. 11, p. 722-727, 2003.

SAVARINO, A. *et al.* New insights into the antiviral effects of chloroquine. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 6, n. 2, p. 67-69, 2006.

SCHANZER, D. L. *et al.* A composite epidemic curve for seasonal influenza in Canada with an international comparison. **Influenza Other Respir Viruses**, v. 4, n. 5, p. 295–306, 2010.

SETH, P. *et al.* Acceleration of viral replication and up-regulation of cytokine levels by antimalarials: implications in malaria-endemic areas. **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 61, n. 2, p. 180-186, 1999.

SETHURAMAN, N.; JEREMIAH, S. S.; RYO, A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. **JAMA**, v. 323, n. 22, p. 2249-2251, 2020.

SHAH, S. *et al.* A systematic review of the prophylactic role of chloroquine and hydroxychloroquine in coronavirus disease-19 (Covid-19). **International Journal of Rheumatic Diseases**, v. 23, n. 5, p. 613-619, 2020.

SHI, C. S. *et al.* SARS-coronavirus open reading frame-8b triggers intracellular stress pathways and activates NLRP3 inflammasomes. **Cell Death Discov**, v. 5, p. 101, 2019.





- SHI, W.; LV, J.; LIN, L. Coagulopathy in Covid-19: Focus on vascular thrombotic events, **Journal of Molecular and Cellular Cardiology**, v. 146, p. 32-40, 2019.
- SHIMIZU, Y. *et al.* Effect of chloroquine on the growth of animal viruses. **Archiv. Für Die Gesamte Virusforschung**, v. 36, n. 1-2, p. 93-104, 1972.
- SHUKLA, A. M.; SHUKLA, A. W. Expanding horizons for clinical applications of chloroquine, hydroxychloroquine, and related structural analogues. **Drugs in Context**, v. 8, p. 2019.
- SINHA, N.; BALAYLA, G. Hydroxychloroquine and Covid-19. **Postgraduate Medical Journal**, v. 96, n. 1139, p. 550-555, 2020.
- SLAATS, J. *et al.* IL-1 β /IL-6/CRP and IL-18/ferritin: distinct inflammatory programs in infections. **PLOS Pathogens**, v. 12, n. 12, p. e1005973, 2016.
- SONG, Z. *et al.* From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. **Viruses**, v. 11, n. 1, p. 59, 2019.
- SPERBER, K. *et al.* Selective regulation of cytokine secretion by hydroxychloroquine: inhibition of interleukin 1 alpha (IL-1-alpha) and IL-6 in human monocytes and T cells. **The Journal of Rheumatology**, v. 20, n. 5, p. 803-808, 1993.
- SPYROPOULOS, A. C. *et al.* Scientific and standardization committee communication: clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with Covid-19. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 8, p. 1859–1865, 2020.
- STOKKERMANS, T. J.; TRICHONAS, G. **Chloroquine and hydroxychloroquine toxicity**. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019.
- SUN, H. *et al.* Characteristics and Palliative Care Needs of Covid-19 Patients Receiving Comfort-Directed Care. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 68, n. 6, p. 1162-1164, 2020.
- TANAKA, H. *et al.* Glucocorticoids. **Nihon Rinsho**, v. 71, n. 7, p. 1261-1265, 2013.
- TANENBAUM, L.; TUFFANELLI, D. L. Antimalarial agents: chloroquine, hydroxychloroquine, and quinacrine. **Archives of Dermatology**, v. 116, n. 5, p. 587-591, 1980.
- TANG, N. *et al.* Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 5, p. 1094–1099, 2020.
- TAY, M. Z. *et al.* The trinity of Covid-19: immunity, inflammation and intervention. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 6, p. 363-374, 2020.
- TAYLOR, R. A. *et al.* Update in Hospice and Palliative Care. **Journal of Palliative Medicine**, v. 20, n. 11, p. 1189-1194, 2017.





- TAYLOR, W. R. J.; WHITE, N. J. Antimalarial drug toxicity. **Drug safety**, v. 27, n. 1, p. 25-61, 2004.
- TENO, J. M. *et al.* Site of death, place of care, and health care transitions among us medicare beneficiaries, 2000-2015. **JAMA**, v. 320, n. 3, p. 264–71, 2018.
- THEOHARIDES, T.C.; CONTI, P. Dexamethasone for Covid-19? Not so fast. **Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents**, v. 34, n. 3, p. 1241-1243, 2020.
- THOMAS, J. *et al.* Chapter 22: prospective approaches to accumulating evidence. **Cochrane**, n. 3, 2020.
- TO, K. K. *et al.* Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 15, p. 841–843, 2020.
- TOURET, F.; LAMBALLERIE, X. Of chloroquine and Covid-19. **Antiviral Research**, v. 177, p. 104762, 2020.
- TRICOU, V. *et al.* A randomized controlled trial of chloroquine for the treatment of dengue in Vietnamese adults. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 4, n. 8, p. e785, 2010.
- UPDIKE, S. J.; EICHMAN, P. L. Infectious mononucleosis treated with chloroquine. A double-blind study of 40 cases. **American Journal of Medical Sciences**, v. 254, n. 1, p. 69-70, 1967.
- VEERDONK, F. L. V. *et al.* Inflammasome activation and IL-1 β and IL-18 processing during infection. **Trends Immunol.**, v. 32, n. 3, p. 110–116, 2011.
- VIEIRA, R.W.; GOLDIM, J. R. Bioética e cuidados paliativos: tomada de decisões e qualidade de vida. **Acta Paul Enferm.**, v. 25, n. 3, p. 334-339, 2012.
- VIGERUST, D. J.; MCCULLERS, J. A. Chloroquine is effective against influenza A virus in vitro but not in vivo. **Influenza and other respiratory viruses**, v. 1, n. 5-6, p. 189-192, 2007.
- VINCENT, M. J. *et al.* Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. **Virology Journal**, v. 2, n. 1, p. 1-10, 2005.
- WALLACE, C. L.; WLADKOWSKI, S. P.; GIBSON, A. *et al.* Grief During the Covid-19 Pandemic: Considerations for Palliative Care Providers. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 60, n. 1, p. e70-e76, 2020.
- WANG, D. *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA**, v. 323, n. 11, p. 1061–1069, 2020.
- WANG, M. *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.
- WANG, P. H. Increasing host cellular receptor—angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression by coronavirus may facilitate 2019-nCoV infection. **BioRxiv**, 2020.





- WANG, W. *et al.* Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. **JAMA**, v. 323, n. 12, p. 1843–1844, 2020.
- WANG, Y. *et al.* Kinetics of viral load and antibody response in relation to Covid-19 severity. **Journal of Clinical Investigation**, v. 130, n. 10, p.5235–5244, 2020.
- WANG, Y.; ZHU, L. Q. Pharmaceutical care recommendations for antiviral treatments in children with coronavirus disease 2019. **World Journal of Pediatrics**, v. 16, n. 3, p. 271-274, 2020.
- WEAVER, M.S.; WIENER, L. Applying palliative care principles to communicate with children about covid-19. **Journal of Pain and Symptom Management**, v. 60, n. 1, p. e8-e11, 2020.
- WILLIAMS, E. *et al.* Saliva as a non-invasive specimen for detection of SARS-CoV-2. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 58, n. 8, p. e00776-20, 2020.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Cancer Control. Knowledge into Action. WHO Guide for Effective Programmes. Palliative Care. **World Health Organization**, p. 1– 42, 2007.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. **World Health Organization**, 2020.
- WORLDWIDE HEALTH PALLIATIVE CARE ALLIANCE (WHPCA). WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Global atlas of palliative care at the end of life**. 2. ed. London: UK, 2020.
- WRIGHT, A. A. *et al.* Associations between end-of-life discussions, patient mental health, medical care near death, and caregiver bereavement adjustment. **JAMA**, v. 300, n. 14, p. 1665–73, 2008.
- WU, W. *et al.* TLR ligand induced IL-6 counter-regulates the anti-viral CD8+ T cell response during an acute retrovirus infection. **Scientific Reports**, v. 5, n. 1, p. 1-14, 2015.
- WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (Covid-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. **Jama**, v. 323, n. 13, p. 1239-1242, 2020.
- XU, Z. *et al.* Pathological findings of Covid-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 4, p. 420-422, 2020.
- ZALINGER, Z.B.; ELLIOTT, R.; WEISS, S.R. Role of the inflammasome-related cytokines Il-1 and Il-18 during infection with murine coronavirus. **Journal of NeuroVirology**, v. 23, n. 6, p. 845–854, 2017.
- ZHANG, H. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. **Intensive Care Medicine**, v. 46, n. 4, p. 586-590, 2020.
- ZHANG, N. F. *et al.* Hernigou, steroid-induced osteonecrosis, journal of bone and joint surgery. **British Volume (London)**, v. 90-B, n. 9, p. 1239–1243, 2008.





ZHANG, Q. *et al.* Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening Covid-19. **Science**, v. 370, n. 6515, p. eabd4570, 2020.

ZHANG, Y. *et al.* Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 17, p. e38, 2020.

ZHANG, Y. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (Covid-19) — China, 2020. **China CDC Weekly**, v. 2, n. 8, p. 113-122, 2020.

ZHOU, D.; DAI, S. M.; TONG, Q. Covid-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 75, n. 7, p. 1667-1670, 2020.

ZHOU, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with Covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054-62, 2020.

ZHOU, P. *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 270-273, 2020.

ZHOU, S. *et al.* CT features of coronavirus disease 2019 (Covid-19) pneumonia in 62 patients in Wuhan, China. **American Journal of Roentgenology**, v. 214, n. 6, p. 1287-1294, 2020.

ZVI, I. B. *et al.* Hydroxychloroquine: from malaria to autoimmunity. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 42, n. 2, p. 145-153, 2012.

ZWAVELING, S.; GERTH VAN WIJIK, R.; KARIM, F. Pulmonary edema in COVID-19: Explained by bradykinin? **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 146, n. 6, p. 1454-1455, 2020.





 **UPDATE**
sobre os cuidados
paliativos no contexto
da Covid-19



Editora Uninga
PR 317, n.º 6114, 87035-510, Maringá/PR.
Fone: (44) 3033-5009
editora.uninga@uninga.edu.br
www.uninga.br/institucional/editora-uninga/