

O uso da terapia com corticosteróide no tratamento da COVID-19: Uma revisão bibliográfica

The use of corticosteroid therapy to treatment COVID-19: a bibliographic review

El uso de la terapia con corticosteroides para tratamiento el COVID-19: una revisión bibliográfica

Recebido: 02/06/2023 | Revisado: 14/06/2023 | Aceitado: 16/06/2023 | Publicado: 20/06/2023

Isabela Saito Moreira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4281-1724>

Faculdade Morgana Potrich, Brasil

E-mail: isabela_saito@hotmail.com

Nathalia Araújo de Macedo

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9948-0188>

Faculdade Morgana Potrich, Brasil

E-mail: nathaliaaraujomacedo@hotmail.com

Daniel Dias Santos Feres

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4867-8227>

Faculdade Morgana Potrich, Brasil

E-mail: feres_danieldias@hotmail.com

Resumo

Compreender a fisiopatogenia da doença e entender como as terapias medicamentosas podem ser úteis no tratamento contra a COVID-19, diminuindo ou não o tempo de internação e a necessidade de intubação nos pacientes graves, em especial o uso dos corticosteroides. Trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa de cunho descritivo e qualitativo. Realizada por meio de plataformas de pesquisa como *Scielo*, *Pubmed* e *Google Acadêmico*. O tratamento inicial da COVID-19 é baseado em sintomáticos, incluindo analgésicos e antipiréticos. Existe uma ampla quantidade de fármacos utilizados no combate à doença, dentre eles: IFN- α , antibióticos de amplo espectro, antimaláricos e drogas antivirais, entre outros. O uso de corticosteroides ainda é controverso, entretanto, em pacientes com infecções virais podem modular a imunidade e atuar como anti-inflamatórios. Seu uso precoce na COVID-19 pode ser maléfico, podendo ajudar na replicação viral e interferir na resposta imunológica do organismo, causando doenças oportunistas. Ainda, não devem ser usados por mais do que 10 dias ou até a alta em pacientes com pneumonia por COVID-19. A metilprednisolona mostrou ser mais eficaz que a dexametasona reduzindo taxas de mortalidade e diminuindo tempo de internação em UTI, entretanto, outros estudos mostraram melhor eficaz com a dexametasona. O uso dos corticosteroides pode ser benéfico para o tratamento da COVID-19, entretanto, é importante entender quando ele deve ser introduzido no plano terapêutico e qual dose deve ser administrada para que os benefícios sejam maiores que os riscos que envolvem essa droga.

Palavras-chave: COVID-19; Tratamento; Corticosteróide; Fisiopatogenia.

Abstract

To understand the pathophysiology of the disease and understand how drug therapies can be useful in the treatment of COVID-19, reducing or not the length of hospital stay and the need for intubation in critically ill patients, especially the use of corticosteroids. This is a descriptive and qualitative narrative bibliographical review. Conducted through research platforms such as *Scielo*, *Pubmed* and *Google Scholar*. The initial treatment of COVID-19 is symptomatic, including analgesics and antipyretics. There is a wide range of drugs used to combat the disease, including: IFN- α , broad-spectrum antibiotics, antimalarials and antiviral drugs, among others. The use of corticosteroids is still controversial, however, in patients with viral infections they can modulate immunity and act as anti-inflammatories. Its early use in COVID-19 can be harmful, helping viral replication and interfering with the body's immune response, causing opportunistic diseases. Also, they should not be used for more than 10 days or until discharge in patients with COVID-19 pneumonia. Methylprednisolone proved to be more effective than dexamethasone in reducing mortality rates and shortening the length of stay in the ICU, however, other studies have shown it to be more effective with dexamethasone. The use of corticosteroids can be beneficial for the treatment of COVID-19, however, it is important to understand when it should be introduced into the therapeutic plan and what dose should be administered so that the benefits are greater than the risks involved with this drug.

Keywords: COVID-19; Treatment; Corticosteroid; Pathophysiology.

Resumen

Comprender la fisiopatología de la enfermedad y comprender cómo las terapias farmacológicas pueden ser útiles en el tratamiento de la COVID-19, reduciendo o no la estancia hospitalaria y la necesidad de intubación en pacientes críticos, especialmente el uso de corticoides. Se trata de una revisión bibliográfica descriptiva y cualitativa narrativa. Realizado a través de plataformas de investigación como Scielo, Pubmed y Google Scholar. El tratamiento inicial de la COVID-19 es sintomático, incluyendo analgésicos y antipiréticos. Existe una amplia gama de medicamentos utilizados para combatir la enfermedad, entre ellos: IFN- α , antibióticos de amplio espectro, antipalúdicos y medicamentos antivirales, entre otros. El uso de corticosteroides aún es controvertido, sin embargo, en pacientes con infecciones virales pueden modular la inmunidad y actuar como antiinflamatorios. Su uso temprano en el COVID-19 puede ser dañino, ayudando a la replicación viral e interfiriendo con la respuesta inmune del organismo, provocando enfermedades oportunistas. Además, no deben usarse por más de 10 días o hasta el alta en pacientes con neumonía por COVID-19. La metilprednisolona demostró ser más eficaz que la dexametasona para reducir las tasas de mortalidad y acortar la estancia en la UCI, sin embargo, otros estudios han demostrado que es más eficaz con la dexametasona. El uso de corticoides puede ser beneficioso para el tratamiento de la COVID-19, sin embargo, es importante entender cuándo se debe introducir en el plan terapéutico y qué dosis se debe administrar para que los beneficios sean mayores que los riesgos que implica con esta droga.

Palabras clave: COVID-19; Tratamiento; Corticoides; Fisiopatología.

1. Introdução

Em 2019, na China, ocorreu o primeiro caso de infecção pelo vírus da COVID-19. Trata-se de um vírus com sintomatologia semelhante a um resfriado comum, entretanto, com alto poder de disseminação e contágio, podendo levar a casos graves como pneumonia e a síndrome respiratória aguda grave e até mesmo a morte. Pouco se sabia sobre a doença, então planos de isolamento social e quarentena, além do uso constante de álcool em gel, foram iniciados, a fim de evitar o contágio. A Covid-19 afeta principalmente pessoas com o sistema imunológico debilitado, imunossuprimidos, idosos e portadores de doenças crônicas (To *et al.*, 2021).

O vírus da COVID-19, Sars-Cov-2, é um vírus RNA, formado por proteínas, Spike (S), de membrana (M) e envelope (E), entre outras. A proteína S possui espículas, estando relacionada com a ancoragem do vírus. Essa ancoragem é facilitada devido à semelhança do receptor ECA2 entre o vírus e a célula do hospedeiro. Trata-se de um receptor de membrana susceptível a ligação do vírus, ao se ligar, o mesmo libera seu material genético no hospedeiro, dando início a replicação viral. Além da proteína S possuir grande semelhança com o receptor ECA2 do hospedeiro, podendo entrar na célula por endocitose, existe a possibilidade da transmissão via endocítica, unindo a membrana do Sars-Cov-2 com a membrana da célula hospedeira. O receptor ECA2 está presente em vários tecidos do corpo humano, facilitando a disseminação do vírus no organismo, acometendo, assim, múltiplos órgãos e sistemas (Sheereen *et al.*, 2020; Valverde *et al.*, 2021).

Devido à contaminação do hospedeiro e o poder de disseminação do vírus no organismo, um quadro de inflamação é gerado, ocasionado pela produção de citocinas pelo corpo humano na intenção de combater o vírus. Várias substâncias pró-inflamatórias são produzidas (fator de necrose tumoral alfa, interleucinas, proteínas induzidas por interferon gama, proteínas inflamatórias de macrófagos e quimioatrativas, entre outras). Ainda, ocorre a ativação de linfócitos T que recrutam mais células de defesa e maior número de citocinas. Assim, as próprias células de defesa do hospedeiro acabam gerando dano tecidual (Li *et al.*, 2020).

A tempestade de citocina leva a um quadro inflamatório crônico, esse estado acaba diminuindo a resposta imunológica do corpo humano e inviabilizando a erradicação do vírus. Além disso, o quadro socioeconômico que a pandemia da COVID-19 também corrobora para um sistema imunológico debilitado, considerando a angústia, ansiedade e depressão que a doença causou. Sendo assim, devido ao acometimento multissistêmico da doença, ela pode se manifestar de diversas formas, desde sintomas leves como coriza, cefaleia, odinofagia, febre, tosse seca até quadros de pneumonia (Baig, 2020; Wu *et al.*, 2020).

O diagnóstico definitivo da COVID-19 é por meio da análise genética do vírus por amostras do material respiratório,

por indução de escarro ou aspiração das vias aéreas. A técnica conhecida por RT-PCR permite a detecção do RNA viral. Ainda, os exames complementares podem ser muito úteis para o diagnóstico, a TC de tórax pode evidenciar aspectos de opacidade em vidro fosco e a presença de áreas de consolidação, permitindo o reconhecimento imediato da doença para que o tratamento ser iniciado (Lima, 2020).

O tratamento inicial da COVID-19 é baseado em sintomáticos, incluindo analgésicos e antipiréticos para aliviar cefaleia, quadros febris e mialgia. Ainda, as intervenções primárias incluem repouso, suporte e o consumo de água. Existe uma ampla quantidade de fármacos utilizados no combate à doença, dentre eles: IFN- α , antibióticos de amplo espectro (azitromicina), antimaláricos (cloroquina) e drogas antivirais (ribavirina, ritonavir), entre outros. Ainda que existam vários medicamentos no combate ao vírus, estudos devem ser realizados para melhor elucidação do tratamento (Sheereen *et al.*, 2020; Rehman *et al.*, 2021).

O uso de glicocorticoides já é bem estruturado em doenças respiratórias como a asma e a doença pulmonar obstrutiva crônica. Possuem ação anti-inflamatória, reduzindo o risco de doenças graves resultante do estado de hiperinflamação causada pela COVID-19, podem reduzir a replicação viral e auxiliar o organismo humano no combate ao vírus, regulando a expressão de genes da ECA2 (Kounis, 2021; Griesel *et al.*, 2022). Os corticoides atuam na modulação de várias citocinas, macrófagos, mastócitos, linfócitos e prostaglandinas, sendo associado a menores taxas de mortalidade entre pacientes hospitalizados com COVID-19 que necessitaram de oxigênio suplementar ou ventilação mecânica (Hong *et al.*, 2022; Ngamprasertchat *et al.*, 2022).

O uso precoce do glicocorticoide na COVID-19 pode ser maléfico, podendo ajudar na replicação viral e interferir na resposta imunológica do organismo, levando a ocorrência de doenças oportunistas como a mucormicose, sendo seu uso recomendando em pacientes com mais de 7 dias de sintomas (Mouffak, 2021; Jhon *et al.*, 2021). E, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) os corticosteroides não devem ser usados por mais do que 10 dias ou até a alta em pacientes com pneumonia por COVID-19. A metilprednisolona mostrou ser mais eficaz que a dexametasona (Hong S *et al.*, 2022), reduzindo taxas de mortalidade e diminuindo tempo de internação em UTI, entretanto, outros estudos mostraram melhor eficácia com a dexametasona (Dastenae *et al.*, 2022). Sendo assim, o objetivo deste trabalho é compreender a fisiopatogenia da doença e entender como as terapias medicamentosas podem ser úteis no tratamento contra a COVID-19, diminuindo ou não o tempo de internação e a necessidade de intubação nos pacientes graves, em especial o uso dos corticosteroides.

2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa de cunho descritivo e qualitativo (Lockwood *et al.*, 2020; Lima e Santos, 2021; Adams *et al.*, 2020). A busca bibliográfica foi realizada por meio de plataformas de pesquisa como *Scielo*, *Pubmed* e *Google Acadêmico*. Além dos artigos obtidos nas plataformas de pesquisa, as referências de trabalhos selecionados e as publicações técnico-científicas foram incluídas nesta revisão, a fim de ampliar a pesquisa sobre o tema. Os critérios de inclusão foram artigos publicados em língua portuguesa, língua inglesa e espanhola nos últimos 5 anos, que se enquadraram como revisão bibliográfica sistemática ou pesquisa de campo, bem como livros e sites oficiais que abordaram o assunto COVID-19 e corticoesteróides. Os critérios de exclusão, artigos que não abordaram a temática ou não relevantes. Os descritores usados para a pesquisa foram: “COVID-19”, “tratamento”, “corticoesteróides” e “fisiopatogenia”. Os artigos selecionados foram analisados e descritos. Para avaliação crítica dos artigos analisados, foram verificados o tipo de estudo em que se enquadravam, a metodologia, seus objetivos, resultados e conclusões.

3. Resultados e Discussão

Em 2019, na China, foi notificado o primeiro caso de infecção pelo vírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (Sars-Cov-2), da família coronavírus (Teixeira, *et al.*, 2021). Até então, o vírus se passava por uma pneumonia atípica aguda adquirida na comunidade, relacionada com o mercado de frutos-do-mar de Huanan, entretanto, a doença começou a se espalhar entre membros da mesma família, evidenciando a alta transmissibilidade via aérea pessoa a pessoa por meio de gotículas contaminadas de secreções da orofaringe de uma pessoa previamente infectada (To *et al.*, 2021).

Em 2020, a Organização Mundial de Saúde decretou emergência de saúde pública de importância internacional e em seguida, uma pandemia, devido à alta disseminação do vírus, que já percorria por todo o mundo com mais de 1 milhão de pessoas infectadas pela doença do coronavírus (COVID-19) (Who, 2020). Devido à alta transmissão do vírus e a sua fatalidade, o mundo teve que tomar novas medidas para conter o avanço da doença, com isso foi implementado o isolamento social, períodos de quarentena, o uso de máscaras e álcool em gel (Kupferschmidt; Cohen, 2020).

A COVID-19 é uma doença infecto respiratória de alto contágio e também alto poder de morbidade e mortalidade. O vírus pode causar desde sintomas gripais leves como febre, tosse, cefaleia, disfagia, odinofagia, coriza, anosmia e ageusia até a síndrome do desconforto respiratório agudo que leva a insuficiências respiratória e a morte, ainda, pode ocorrer a ativação de citocinas que desencadeiam uma inflamação sistêmica levando a falha fulminante de múltiplos órgãos. Os principais grupos de risco são pessoas de idade avançada, portadores de doenças crônicas como hipertensão arterial, diabetes e pessoas obesas (Yang *et al.*, 2020; Yang *et al.*, 2020; Alexander *et al.*, 2021).

A presença de doenças crônicas está relacionada com a patogenia da COVID-19, existe uma relação direta com a faixa etária de acometimento da doença (Yang J *et al.*, 2020). Sabe-se que há um aumento de risco e desfechos desfavoráveis, como internações hospitalares, necessidade de unidade de terapia (UTI) e óbito para pessoas de idade avançada (Vigilância V., 2020). Aliado a isso, os avanços do envelhecimento corroboram com essa teoria, visto que pessoas mais velhas possuem sistema imunológico mais debilitado e ao longo da vida vão adquirindo doenças crônicas (Leal *et al.*, 2022).

De acordo com o Our World in Data já houve mais de 600 milhões de casos de COVID-19 registrado no mundo, sendo mais de 6 milhões de óbitos. Atualmente, o Brasil possui mais de 35 milhões em casos e mais de 600 mil óbitos (Ministério da Saúde, 2022). Graças ao avanço das pesquisas e dos estudos referentes a COVID-19, ainda em 2020 foi criada a primeira vacina, dando início aos primeiros passos frente ao fim da pandemia e controle da COVID-19 (Castro, 2021).

O vírus da COVID-19, Sars-Cov-2, é um vírus RNA, formado por proteínas estruturais das quais: Spike (S), membrana (M) e envelope (E); entre os acessórios estão: hemaglutinina esterase (HE), 3, 7a, entre outros. A proteína S possui espículas sendo comparada a uma coroa, de onde deriva o nome coronavírus. Essas proteínas são responsáveis pela ancoragem e entrada do vírus a célula do hospedeiro (Valverde *et al.*, 2021).

Devido à presença de espículas na proteína S, ela acaba possuindo o domínio de ancoragem, ainda, a mesma possui um receptor ECA2, semelhante ao da célula hospedeira. Trata-se de um receptor de membrana tipo 1, responsável por clivar proteínas da angiotensina 1 em angiotensina 1-9, entretanto, em situações patológicas, esse receptor acaba facilitando a ancoragem da proteína S, devido à semelhança entre receptor viral e hospedeiro, tornando-se o sítio de ligação do vírus ao hospedeiro, liberando seu material genético para a replicação viral (Shereen *et al.*, 2020; Valverde *et al.*, 2021).

Ainda, o vírus pode entrar na célula por endocitose, pois a proteína S é subdividida em duas unidades, S1 e S2, a unidade S1 é a responsável pela ancoragem, quando essa ancoragem é quebrada, pelo combate do organismo ao vírus, ainda há a possibilidade de via endocítica, pois a unidade S2 se liga fortemente ao receptor ECA2, unindo toda a membrana no Sars-Cov-2 com a membrana da célula do hospedeiro (Shereen *et al.*, 2020; Valverde *et al.*, 2021). O receptor ECA2 está presente em vários tecidos do organismo humano, explicando o fato da COVID-19 ser uma doença multissistêmica e multiorgânica

(Akbarialiabad *et al.*, 2021).

Assim que o RNA do Sars-Cov-2 inicia sua replicação viral, dois processos são gerados: o primeiro se dá devido à necessidade do vírus em produzir novas proteínas virais para conseguir se proliferar, causando estresse celular, logo, apoptose das células-alvo; já o segundo, se dá por meio da liberação de citocinas, pelo próprio sistema imune do hospedeiro, a fim de combater esse microrganismo estranho, ativando e auxiliando na migração de neutrófilos (Kakodkar *et al.*, 2020).

O organismo humano acaba dando início a uma tempestade de citocinas, produzindo descontroladamente substâncias pró-inflamatórias (fator de necrose tumoral alfa, interleucina beta, interleucina 6, interleucina 8, interleucina 12, proteína 10 induzível por interferon gama, proteína 1-alfa inflamatória de macrófagos e proteína quimioatrativa alfa) (Li H *et al.*, 2020). O objetivo final do Sars-Cov-2 é ativar os linfócitos durante a produção de anticorpos que ocorre aproximadamente uma semana após o início dos sintomas. Os linfócitos T são responsáveis por recrutar mais células imunes e liberação de grande número de citocinas. Assim, as próprias células do hospedeiro, em excesso, são capazes de gerar dano tecidual, inclusive induzindo fibrose (Melgaço *et al.*, 2020; Yuki, *et al.*, 2020).

O quadro inflamatório crônico causado pela COVID-19 se dá ao excesso de citocinas, que acaba levando ao aumento do estresse oxidativo. A inflamação e os radicais livres diminuem a resposta imunológica e inviabilizam a erradicação do vírus. Além disso, o resto viral e de antígenos presentes no hospedeiro produzem uma resposta inflamatória contínua levando a uma fase crônica da COVID-19, podendo ser um dos motivos de alguns sintomas persistirem por tanto tempo no paciente (Baig, 2020; Wu *et al.*, 2020). Ainda, outros fatores contribuem para a baixa imunidade, como os fatores psicológicos (ansiedade, depressão, insônia, estresse pós-traumático) (Forte, *et al.*, 2020; Jiang *et al.*, 2020). O vírus Sars-Cov-2 pode permanecer no sistema nervoso central após a fase aguda da doença e resultar na perda de neurônios. A inflamação sistêmica causa endotelite generalizada e ruptura da barreira hematoencefálica (Akbarialiabad *et al.*, 2021). O estado de hiperinflamação sistêmica causa neurodegeneração e declínio das funções cognitivas, com agravamento das condições pré-existentes como o Alzheimer devido ao acúmulo de amiloide- β fibrilar (He *et al.*, 2020).

O estado de hiperinflamação e o processo do organismo na tentativa de combater o vírus estão associados a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e falência de múltiplos órgãos, pois as citocinas levam a apoptose do epitélio pulmonar e das células endoteliais, destruindo as barreiras microvasculares pulmonares e as células epiteliais dos alvéolos, levando a hipóxia e, conseqüentemente, a SDRA (Hong *et al.*, 2022). Além de todo esse dano tecidual, também tem sido associado à coagulação intravascular disseminada (Li *et al.*, 2020; Shereen *et al.*, 2020). Pacientes em estado crítico devido ao COVID-19 sofrem de estados de trombose macrovascular e microvascular. A esse respeito, foram relatados: tromboembolismo pulmonar, trombose venosa profunda, trombose relacionada a cateter, doença cerebrovascular isquêmica, acrossíndromes e síndrome de vazamento capilar em órgãos como pulmões, rins e coração (Valverde *et al.*, 2021).

Sabe-se que existe uma maior afinidade das células do vírus Sars-Cov-2 pelos receptores ECA2, esse tropismo foi observado também em endotélio de veias, artérias e células musculares lisas do cérebro. Alguns marcadores laboratoriais acabaram mostrando um aumento de dímero D, prolongamento do tempo de protrombina e uma diminuição na contagem de plaquetas, muito devido a ação que o vírus exerce nas células endoteliais dos vasos, causando uma disfunção e inflamação da microvasculatura e ativando a formação de trombos. Essas alterações levam a falência de múltiplos órgãos, tornando a coagulopatia um fator de mortalidade em pacientes com COVID-19 (Becker, 2020; Levi, *et al.*, 2020; Valverde *et al.*, 2021).

A COVID-19 pode se manifestar de forma diversa, 1 a cada 5 pessoas será assintomática, entretanto, a maioria apresenta sintomas, podendo ser leves até muito graves. O principal sistema a ser acometido pela doença é o respiratório, porém, vários outros podem ser lesados, como o coração, o sistema nervoso, pele, fígado e rins (Zaim *et al.*, 2020).

Trata-se de uma doença multiorgânica, que pode levar a quadros semelhantes a uma gripe como febre, fadiga, odinofagia, tosse seca, ageusia, anosmia, dispneia, congestão nasal, dor torácica, cefaleia, náuseas, mialgia e artralgia (Van K

et al., 2022) e até mesmo a quadros de pneumonia, pneumonia grave e síndrome respiratória aguda grave. Idosos e imunossuprimidos podem ter manifestações atípicas e agravamento mais rápido, podendo levar a morte, principalmente indivíduos com comorbidades preexistentes (Iser *et al.*, 2020).

Ainda, quadros crônicos, pós COVID-19, estão sendo relatados pelos pacientes. Mesmo após a fase inicial da doença e o tratamento tendo sido realizado, pacientes dizem não terem sua saúde retornada à totalidade e ainda sentem sintomas a longo prazo (Greenhalgh *et al.*, 2020; Tenforde *et al.*, 2020). As manifestações são variadas e incluem depressão, ansiedade e insônia, muito provavelmente devido ao período de isolamento social e quarentena, além do medo e da preocupação acerca da COVID-19. Ainda, fadiga, dor torácica e dispneia, devido a inflamação miocárdica. A dificuldade para se concentrar, memória, ageusia, anosmia e síndrome de Guillain-Barre foram algumas das alterações neurocognitivas mais observadas. As complicações pulmonares de longo prazo com a diminuição da capacidade de difusão do monóxido de carbono e anormalidades no interstício pulmonar bem como a diminuição da taxa de filtração glomerular também foram notificadas (Akbarialiabad *et al.*, 2021).

O diagnóstico definitivo da COVID-19 é realizado por meio da análise do material respiratório, seja ele por indução do escarro ou aspiração das vias aéreas. A técnica utilizada é da proteína C reativa em tempo real (RT-PCR) e sequenciamento do genoma viral. O material coletado é da nasofaringe ou swabs combinados (nasal/oral), ainda, pode ser realizado através do escarro ou lavado traqueal ou broncoalveolar. Para que seja confirmado a doença, é realizado exames de biologia molecular que detecte o RNA viral (Lima, 2020).

Os sinais e sintomas clínicos da COVID-19 são principalmente respiratórios, podendo ser confundidos com um resfriado comum. Entretanto, também pode causar infecção respiratória das vias aéreas inferiores, como por exemplo, pneumonia. O diagnóstico clínico se torna muito difícil devido a inespecificidade dos sintomas, sendo eles: febre, tosse seca, dispneia, mialgia, cefaleia, odinofagia, rinorreia, dor no peito, diarreia, náuseas e vômitos. Além disso, pode levar a complicações graves como a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), lesão cardíaca e infecções secundárias. Ainda, existe aqueles casos considerados suspeitos, que se baseia na ocorrência de febre e pelo menos um sinal ou sintoma respiratório, com histórico de contato com casos confirmados ou viagem recente (Ministério da Saúde, 2020).

Diversos achados laboratoriais podem levantar suspeita de infecção pelo vírus Sars-Cov-2 em um contexto clínico adequado. A leucopenia e a trombocitopenia podem ocorrer em aproximadamente um terço dos pacientes, já a linfocitopenia é um achado clássico, ocorrendo em até 83% das pessoas contaminadas pelo vírus. Ainda, acontece o aumento significativo de marcadores inflamatórios como D-dímero, ferritina e proteína C reativa (PCR), sendo observadas principalmente nas formas mais agressivas da doença (Castiello *et al.*, 2021).

O diagnóstico da COVID-19 por meio de exames complementares também pode ser realizado. O reconhecimento de padrões de imagem com base no tempo de infecção auxilia na compreensão da fisiopatologia e história natural da doença, ainda, ajuda a entender a progressão preditiva do paciente e no surgimento de possíveis complicações. A utilização da tomografia computadorizada de tórax apresenta aspectos de opacidade em vidro fosco e a presença de áreas de consolidação, podendo ser com morfologia arredondada e distribuição periférica. O estudo radiológico torácico se torna essencial para avaliar pacientes com COVID-19. Permite o reconhecimento imediato da doença para que o tratamento seja realizado o quanto antes incluindo o início do isolamento do paciente (Lima, 2020).

A COVID-19 pode apresentar-se desde casos leves e não complicados, a aproximadamente 14% em casos graves que necessitem de internação hospitalar e tratamento com oxigênio, 5% podem precisar de internação e unidade de terapia intensiva (Vigilância V., 2020). Devido ao escasso conhecimento frente ao vírus da Sars-Cov-2, não havia um tratamento efetivo. Estratégias com sintomáticos estavam fazendo parte da prática clínica (OMS, 2021), incluindo o uso de analgésicos e antipiréticos para aliviar as cefaleias, febre e mialgia. Para tosse ou dispneia, o paciente pode ser colocado de bruços,

proporcionando alívio. As intervenções primárias incluem repouso, suporte, consumo de água e equilíbrio eletrolítico, oxigênio, vitamina C e probióticos também podem ser usados para melhorar a resposta imunológica do paciente (Mouffak, 2021; Rehman SU *et al.*, 2021).

A utilização de IFN- α , antibióticos de amplo espectro, antimaláricos e drogas antivirais foram usadas para reduzir a carga viral. Entretanto, apenas o remdesivir conseguiu mostrar um impacto promissor contra o vírus. A cloroquina também possui efeito antiviral, e se mostrou um potente inibidor da Sars-Cov-2 por meio da interação com o receptor ECA2, podendo inibir o vírus, ainda, combinada com IFN- β também se mostrou eficaz, bloqueando a replicação viral e pacientes foram declarados clinicamente recuperados (Shereen *et al.*, 2020; Rehman *et al.*, 2021). Entretanto, em uma análise realizada por Crichton (2021), não houve benefícios no uso da hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19, identificando uma piora significativa no quadro clínico dos pacientes, sendo necessário o uso de ventilação mecânica invasiva e risco relativo (Mouffak, 2021; Rehman SU *et al.*, 2021).

Compostos antivirais como a ribavirina foi amplamente utilizada, sabe-se que a ribavirina e o IFN- β podem inibir sinergicamente a replicação de CoV associado a Sars in vitro. Lopinavir/ritonavir, um antiviral amplamente usado em pacientes com HIV, também foi recomendado para o tratamento clínico da COVID-19. Arbidol e arbidolmesilato (derivado) possuem atividade antiviral contra Sars-Cov-2, também sendo recomendados para o tratamento clínico da doença (Jin Y *et al.*, 2020). Ainda, o uso de anticorpos monoclonais antagonistas do receptor IL-6 foi comumente estudado no combate contra a COVID-19, devido ao estado de hiperinflamação que a COVID-19 provoca no organismo, níveis excessivos de IL-6 são encontrados e estão associados a alta gravidade da doença. O sarilumabe e tocilizumabe podem reduzir a mortalidade da COVID-19, porém, esse benefício foi observado em pacientes fora da unidade de terapia intensiva ou pacientes de complexidade moderada a grave, incluindo aqueles que receberam oxigênio terapia e/ou suporte ventilatório (Crichton *et al.*, 2021; Ngamprasertchai *et al.*, 2022).

Com base no que se sabe sobre a estrutura viral do Sars-Cov-2, o bloqueio da ligação da proteína S ao receptor ECA2 é de grande importância para o tratamento. O ECA2 é um componente importante do sistema renina-angiotensina (RAS). Logo, os inibidores dessa via como os IECA (inibidores da enzima conversora de angiotensina), da RAS são importantes ferramentas contra a COVID-19. Ainda, existe o transplante intravenoso de células-tronco mesenquimais ECA2, imunoglobulinas e anti-inflamatórios sistêmicos que atuam reduzindo a tempestade de citocinas (Jin *et al.*, 2020).

A azitromicina possui efeitos imunomoduladores no hospedeiro contra inflamações crônicas (KUO CH *et al.*, 2019), possibilitando benefícios em várias condições como: doença pulmonar obstrutiva crônica, asma não eosinofílica, fibrose cística e bronquiectasia cística não fibrosa. Ainda, atua aumentando o pH das organelas que afeta adversamente o Sars-CoV e a glicosilação das enzimas. Inibe a síntese da proteína S diminuindo a entrada do vírus na célula (DERETIC, 2020). Alguns estudos mostraram eficácia da utilização da azitromicina combinada com cloroquina, entretanto, revelaram efeitos colaterais graves, limitando seu uso (Gerard *et al.*, 2020; Mitra *et al.*, 2020).

A implementação da ivermectina no tratamento para a COVID-19 foi muito comentada. Trata-se de um medicamento antiparasitário que consegue inibir a Sars-Cov-2 em até 5000 vezes no RNA viral em apenas 48 horas (Caly *et al.*, 2020). Ainda, estudos foram realizados para avaliar o efeito da ivermectina que mostraram um menor tempo de internação hospitalar pelos pacientes que fizeram uso da mesma, sugerindo o uso da ivermectina como tratamento complementar (Abd-Elsalam *et al.*, 2021). O uso profilático da mesma também foi estudado, onde resultou em 73% redução de risco de infecção pela COVID-19 (Behera *et al.*, 2020).

O uso de corticosteroides ainda é controverso, entretanto, em pacientes com infecções virais podem modular a imunidade e atuar como anti-inflamatórios, alterando genes que codificam citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, reduzindo lesões pulmonares (Florindo *et al.*, 2020). Muitos imunomoduladores estão sendo recomendados por médicos e

diretrizes. Os corticosteroides atuam na inibição de várias citocinas, sendo associados a menores taxas de mortalidade entre pacientes hospitalizados com COVID-19 que necessitaram de O₂ suplementar ou ventilação mecânica. Entretanto, muito se questiona sobre a formulação a ser usada e a duração do tratamento. O corticoide mais amplamente usado no combate a COVID-19 é a dexametasona e metilprednisolona, poucos estudos compararam outras classes de corticosteroides e sua ação contra o vírus Sars-Cov-2 (Hong *et al.*, 2022; Ngamprasertchai *et al.*, 2022).

O uso de corticoides inalatórios está bem fundamentado para o combate de doenças inflamatórias respiratórias como a asma e a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), podem reduzir as exacerbações da asma e da DPOC. A ação anti-inflamatória dos corticoides inalatórios podem reduzir o risco de doença grave resultante do estado de hiperinflamação causado pela COVID-19, podem reduzir ainda mais a replicação do coronavírus 2 em células epiteliais das vias aéreas, regulando negativamente a expressão de genes da ECA2, naqueles com síndrome respiratória aguda grave (Kounis, 2021; Griesel *et al.*, 2022).

Os corticoides modulam a transcrição gênica de vários mediadores inflamatórios como citocinas, macrófagos, mastócitos, linfócitos e prostaglandinas, ainda, regulam os fatores anti-inflamatórios IL-10, anexina A1 e lipotortina-1. Mas, acabam diminuindo as respostas imunológicas, obstruindo assim a depuração viral. As diretrizes chinesas sugerem o uso de corticoides a curto prazo em casos de SDRA de origem Sars-Cov-2, mas em doses baixas a moderadas (Mouffak, 2021; Rehman *et al.*, 2021).

O momento de começar a terapia com corticoide é muito importante, sendo iniciado em pacientes com mais de 7 dias de sintomas, caso contrário, o corticoide pode ajudar na replicação viral, interferindo na resposta imunológica do hospedeiro (Mouffak, 2021) e podendo levar a ocorrência de outras doenças oportunistas como a mucormicose, o uso desenfreado do corticoide contribuiu para o aumento da mucormicose associada a COVID-19 (CAM) (Jhon *et al.*, 2021; Garg *et al.*, 2021; Moorthy *et al.*, 2021). De acordo com a OMS e os Institutos Nacionais de Saúde (NIH), os corticosteroides são indicados como tratamento padrão por até 10 dias ou até a alta em pacientes com pneumonia por COVID-19, necessitando de suporte respiratório (Johns *et al.*, 2021).

De acordo com Crichton M.L, et al. (2021), o uso de corticoides se mostrou benéfico em pacientes que necessitaram de ventilação mecânica e/ou naqueles que receberam oxigênio terapia. Nenhum benefício foi observado em pacientes que não necessitaram de O₂ suplementar. A revisão confirma que os corticosteroides reduzem a mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19, entretanto, as análises não sugeriram efeitos de classe, visto que não houve diferença entre dexametasona, hidrocortisona e metilprednisolona (Aragão, et al., 2020).

Ainda, pacientes com COVID-19 que necessitem o uso de oxigênio terapia e/ou ventilação mecânica ou não invasiva com glicocorticoide e tocilizumabe (inibidor IL-6) devem ser considerados, pois evidenciaram uma redução progressiva da doença e da mortalidade e, também foi observado um aumento significativo na sobrevida em 90 dias, com um aumento nos dias sem a necessidade de suporte cardiovascular ou respiratório (Alunno *et al.*, 2021). De acordo com Hong *et al.* (2022), a metilprednisolona mostrou ser eficaz no combate a COVID-19, reduzindo as taxas de mortalidade a curto prazo com menor necessidade de internação em UTI e VM, sem aumentar o risco de infecções secundárias, mas podendo prolongar ligeiramente o tempo de disseminação viral. Se o seu uso for realizado em um período inferior a 7 dias consecutivos e em doses baixas, seus resultados se tornam clinicamente melhores, sem aumentar a duração da disseminação viral. Em uma comparação com a dexametasona, a metilprednisolona se mostrou mais eficaz, com uma redução nos indicadores inflamatórios de pacientes com COVID-19, dos quais PCR e IL-6, diminuíram significativamente após o tratamento com a metilprednisolona (Nunes, et al., 2022).

Contraopondo a ideia de Hong *et al.* (2022), um estudo realizado por Dastena *et al.* (2022) mostrou melhor eficácia da dexametasona em comparação com a metilprednisolona com índice de complicações moderadas a graves da COVID-19,

incluindo tempo de internação hospitalar e duração do O₂ suplementar. Entretanto, necessidade de UTI e dados referentes a mortalidade não foram significativamente diferentes entre os dois medicamentos. Além disso, a frequência de efeitos colaterais como hipocalemia e hiperglicemia foi menor observado em pacientes que fizeram uso de dexametasona intravenosa, indicando melhor eficácia e menor risco com a dexametasona (WHO, 2020).

Patel *et al.* (2022) realizou um estudo onde evidenciava os efeitos do corticoide na COVID-19, esse estudo foi contra todos os outros supracitados, informando sobre os malefícios no uso do corticosteroide para o tratamento do vírus Sars-Cov-2. De acordo com o autor, o uso de corticoides não evitou a mortalidade e sim, aumentou a morte nos pacientes com COVID-19 em comparação com os cuidados habituais. Provavelmente, esse fato se dá devido ao início da corticoterapia no estágio inicial da infecção viral e a dosagem mais alta usada do medicamento, que acabam retardando a resposta imunológica do paciente, diminuindo a depuração viral e propiciando infecções secundárias. Ainda, relata que houve um aumento significativo na permanência hospitalar necessitando de agentes quimioterápicos para tentar reverter os malefícios com o uso do corticosteroide.

No mais, o risco benefício do uso desse medicamento e o período ideal de administração do fármaco devem ser analisados. Os corticosteroides podem inibir várias vias inflamatórias, o que acaba resultando em uma resposta imunológica deficiente. Logo, se usado muito precocemente, pode interferir de forma direta na resposta orgânica do hospedeiro, dificultando o combate ao vírus. Ainda, pode predispor infecções secundárias, infecções nosocomiais, fúngicas (a exemplo a aspergilose e mucormicose) e reativação de infecções latentes, incluindo tuberculose ou hepatite B. Além disso, complicações inerentes ao uso do medicamento devem ser consideradas, como o estado hiperglicêmico, sangramento gastrointestinal e perfuração intestinal (Lier *et al.*, 2020; Tham *et al.*, 2020; Rodríguez-Tajes *et al.*, 2021; Ngamprasertchai *et al.*, 2022).

4. Considerações Finais

Ainda que se tenham passado mais de 2 anos do primeiro caso de infecção pelo vírus Sars-Cov-2 mais conhecido como COVID-19, muito há de se entender sobre essa doença. A forma como o vírus age no corpo humano debilitando a resposta imunológica do hospedeiro e produzindo um estado de hiperinflamação disseminada com a produção exacerbada de citocinas pode levar a falência de múltiplos órgãos em um curto espaço de tempo. Diante do presente cenário acredita-se que o uso dos corticosteroides pode sim ser benéfico para o tratamento da COVID-19, entretanto, é importante entender quando ele deve ser introduzido no plano terapêutico e qual dose deve ser administrada para que os benefícios sejam maiores que os riscos que envolvem essa droga.

Sendo assim, existe a necessidade de mais estudos para entender os riscos e benefícios do uso de glicocorticoides no tratamento da COVID-19, bem como a melhor forma de administrá-los, entendendo também quais os pacientes com fatores de riscos para o uso dessa medicação, diminuindo assim, seus efeitos adversos. Embora exista evidências positivas, complicações inerentes ao seu uso devem ser consideradas.

Referências

- Abd-Elsalam S, et al. (2021). Clinical study evaluating the efficacy of ivermectin in COVID-19 treatment: A randomized controlled study. *J Med Virol.* 93(10): 5833-5838. 10.1002/jmv.27122.
- Alexander P. E, et al. (2021). Early multidrug treatment of SARS-CoV-2 infection (COVID-19) and reduced mortality among nursing home (or outpatient/ambulatory) residents. *Med Hypotheses.*
- Alunno A, et al. (2022). 2021 update of the EULAR points to consider on the use of immunomodulatory therapies in COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 81(1): 34-40. 10.1136/annrheumdis-2021-221366.
- Akbarialiabad H, et al. (2021). Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection.* 49(6): 1163-1186. 10.1007/s15010-021-01666-x.

- Aragão, J.A., et al. (2021). Ansiedade, depressão e outros transtornos mentais no estudante de medicina durante a pandemia da COVID-19. *Dal Molin RS. Saúde em foco: doenças emergentes e reemergente. Guarujá: Científica Digital.* 2: 15-30. <https://www.downloads.editoracientifica.org/articles/210303575.pdf>.
- Baig A.M. (2020). Resultados deletérios no COVID-19 de longa distância: os efeitos do SARS-CoV-2 no SNC na síndrome crônica de COVID. *ACS Chem Neurosci.* 11 :4017–4020.
- Becker R.C. (2020). COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis.* 50(1): 54-67. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14768>. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02134-3>.
- Behera P, et al. (2020). Papel da ivermectina na prevenção da infecção por COVID-19 entre profissionais de saúde na Índia: um estudo de caso-controle combinado. *medRxiv*.
- Brasil. Ministério da Saúde. (2020). Protocolo de manejo clínico para o novo-coronavírus (2019-nCoV). <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/11/protocolo-manejo-coronavirus.pdf>
- Caly, L., Druce, J. D., Catton, M. G., Jans, D. A., & Wagstaff, K. M. (2020). The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral research.* 178, 104787. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104787>
- Castiello T, et al. (2022). COVID-19 and myocarditis: a systematic review and overview of current challenges. *Heart Fail Rev.* 27(1): 251-261. [10.1007/s10741-021-10087-9](https://doi.org/10.1007/s10741-021-10087-9).
- Castro, R. (2021). Vacinas contra a Covid-19: o fim da pandemia? *Physis: Revista de Saúde Coletiva.* 31, e310100. <https://scielosp.org/article/physis/2021.v31n1/e310100/#>.
- Crichton M.L., et al. (2021). European Respiratory Society COVID-19 Task Force. The impact of therapeutics on mortality in hospitalised patients with COVID-19: systematic review and meta-analyses informing the European Respiratory Society living guideline. *Eur Respir Rev.* 15;30(162): 210171. [10.1183/16000617.0171-2021](https://doi.org/10.1183/16000617.0171-2021).
- Dastnae Z. H, et al. (2022). Comparison of the effect of intravenous dexamethasone and methylprednisolone on the treatment of hospitalized patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *Int J Infect.* 122:659-664. [10.1016/j.ijid.2022.07.019](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.07.019).
- Deretic V., & Timmins G. S. (2020). Azitromicina e ciprofloxacina têm um efeito semelhante à cloroquina nas células epiteliais respiratórias. *bioRxiv.* 10.1101/2020.03.29.008631.
- Florindo H. F, et al. (2020). Abordagens imunomediadas contra COVID-19. *Nat. Nanotechnol.*; 15 (8):630–645.
- Forte G, et al. (2020). Pandemia de COVID-19 na população italiana: validação de um questionário de transtorno de estresse pós-traumático e prevalência de sintomatologia de TEPT. *Int J Environ Res Saúde Pública.*; 17 :4151.
- Garg D, Muthu V, Sehgal I. S, et al. (2021). Mucormicose (CAM) associada à doença por coronavírus (Covid-19): relato de caso e revisão sistemática da literatura. *Micopatologia*; 186 :289-298. [10.1007/s11046-021-00528-2](https://doi.org/10.1007/s11046-021-00528-2)
- Gerard A, et al. (2020). Uso “off-label” de hidroxiquina, azitromicina, lopinavir-ritonavir e cloroquina no COVID-19: uma pesquisa de reações adversas a medicamentos cardíacas pela Rede Francesa de Centros de Farmacovigilância. *Terapias*; 75 (4):371–379.
- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. (2020). Manejo de covid-19 pós-agudo na atenção primária. *BMJ*; 370: m3026.
- Griesel M, et al. (2022). Corticosteróides inalados para o tratamento de COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Edição 3. Art. Nº: CD015125. [10.1002/14651858.CD015125](https://doi.org/10.1002/14651858.CD015125).
- HE X.F, et al. (2020). O treinamento microglial dependente de NLRP3 prejudicou a depuração da beta-amiloide e agravou o declínio cognitivo na doença de Alzheimer. *Morte celular Dis.*; 11 :849.
- Hong, S., Wang, H., Zhang, Z., & Qiao, L. (2022). The roles of methylprednisolone treatment in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Steroids*, 183, 109022. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2022.109022>
- Iser, B.P.M, et al. (2020). Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. *Epidemiologia e Serviços de Saúde [online]*. 29(3), e2020233. <<https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000300018>>. Epub 22 Jun 2020. ISSN 2237-9622.
- Jiang H.J, et al. (2020). Impactos psicológicos da epidemia de COVID-19 no povo chinês: exposição, sintoma de estresse pós-traumático e regulação emocional. *Asian Pac J Trop Med*; 13 :252.
- Jin Y, et al. (2020). Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses.* 27;12(4):372. [10.3390/v12040372](https://doi.org/10.3390/v12040372). PMID: 32230900; PMCID: PMC7232198.
- John T.M, Jacob C.N, & Kontoyiannis D.P. (2021). Quando o diabetes mellitus descontrolado e o COVID-19 grave convergem: a tempestade perfeita para a mucormicose. *J Fungos*; 7 :298. [10.3390/jof7040298](https://doi.org/10.3390/jof7040298)
- Johns M, et al. (2021). Uma revisão das evidências de corticosteroides no COVID-19. *J. Farmácia. Pratique.* 0897190021998502.
- Kakodkar P, et al. (2020). Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus*; 12(4): 1-18. <https://www.cureus.com/articles/29670-a-comprehensive-literature-review-on-the-clinical-presentation-and-management-of-the-pandemic-coronavirus-disease-2019-covid-19>. <https://doi.org/10.7759/cureus.7560>.
- Kupferschmidt K, & Cohen J. (2020). Can China's COVID-19 strategy work elsewhere? *Science*; 367(6482): 1061-1062.

- Kounis N.G, et al. (2021). Corticosteroids for mild COVID-19 treatment: Opening the floodgates of therapeutic benefits. *QJM*. 10: hcab312. 10.1093/qjmed/hcab312. Epub ahead of print. PMID: 34893902; PMCID: PMC9383071.
- Kuo C.H, et al. (2019). A azitromicina suprime as quimiocinas relacionadas com Th1 e Th2 IP-10/MDC na linha de células monocíticas humanas. *J. Microbiol. Immunol. Infectar*; 52 (6):872-879.
- Leal, A.S, Paoliello, B.L, da Silva, F.B, Müller, G.M, Carvalho, I.C, Neto, J.W.S, Silva, L.F.M, da Silva, M.H, Prates, S.K.P, Peruzzo, Y.L, & Marçal, P.H.F (2022). Os diversos aspectos da imunossenescência: uma revisão sistemática / Os vários aspectos da imunossenescência: uma revisão sistemática. *Brazilian Journal of Development*, 8 (3), 15553–15584. <https://doi.org/10.34117/bjdv8n3-006>
- Levi M, et al. (2020). Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*;7(6): e438-e440. [https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026\(20\)30145-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhae/article/PIIS2352-3026(20)30145-9/fulltext). [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9).
- Li H, et al. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents*; 55(5): 105951. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924857920301011?via%3Dihub>. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105951>.
- Lier A.J, Tuan J.J, Davis M.W, et al. (2020). Relato de caso: estrogiloidíase disseminada em paciente com COVID-19. *Am J Trop Med Hyg*; 103 (4): 1590-1592.
- Lima, C.M.A. (2020). O. Informações sobre o novo coronavírus (COVID-19). *Radiologia Brasileira*. 53(2): V-VI. ://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-39842020000200001&script=sci_arttext&lng=pt
- Melgaço J, et al. (2020). Protective immunity after COVID-19 has been questioned: What can we do without SARS-CoV-2-IgG detection? *Cell Immunol*. 353: 104114. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0008874920302501?via%3Dihub>. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2020.104114>.
- Ministério da Saúde, Brasil. (2022). COVID-19: Painel de controle. <https://covid.saude.gov.br/>.
- Mitra R.L, Greenstein S.A, & Epstein L.M. (2020). Um algoritmo para gerenciar o prolongamento do intervalo QT em pacientes com doença de coronavírus 2019 (COVID-19) tratados com cloroquina ou hidroxicloroquina em conjunto com azitromicina: possíveis benefícios da lidocaína intravenosa. *Representante de Casos de Coração*; 6 (5):244–248.
- Moorthy A, Gaikwad R, Krishna S, et al. (2021). SARS-CoV-2, diabetes não controlado e corticosteróides - uma trindade profana em infecções fúngicas invasivas da região maxilofacial? Uma análise retrospectiva e multicêntrica. *J Maxillofac Oral Surg*. 10.1007/s12663-021-01532-1
- Mouffak S, et al. (2021). Recent advances in management of COVID-19: A review. *Biomed Pharmacother*.143:112107. 10.1016/j.biopha.2021.112107.
- Ngamprasertchai T, et al. (2021). Efficacy and Safety of Immunomodulators in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Infect Dis Ther*. 11(1): 231-248. 10.1007/s40121-021-00545-0.
- Nunes, B.P, et al. (2022). Multimorbidade e população em risco para COVID-19 grave no Estudo Longitudinal da Saúde dos Idosos Brasileiros. *Cadernos de Saúde Pública [online]*. 36(12), e00129620. <<https://doi.org/10.1590/0102-311X00129620>>.
- Organização Mundial de Saúde (OMS). (2021). Atualizações epidemiológicas e operacionais semanais recuperadas em 19 de julho de 2021. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
- Rehman S. U, et al. COVID-19 challenges and its therapeutics. (2021) *Biomed Pharmacother*. 142:112015. 10.1016/j.biopha.2021.112015.
- Patel C, et al. (2022). Effect of corticosteroid therapy on mortality in COVID-19 patients-A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 32(5): e2386. 10.1002/rmv.2386.
- Rodríguez-Tajes S, Miralpeix A, Costa J, et al. (2021). Baixo risco de reativação da hepatite B em pacientes com COVID-19 grave que recebem terapia imunossupressora. *J Hepatite Viral*. 28 (1):89–94.
- Shereen, M.A, et al. (2020). COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses, *Journal of Advanced Research*, 24:91-98, ISSN 2090-1232, <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090123220300540>)
- Teixeira, L.A.C, et al. (2021). Brazilian medical students' mental health during coronavirus disease 2019 pandemic. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 70: 21-29. <https://www.scielo.br/j/jbpsiq/a/yjxwLdpJ6q5CJJCPNxBKr5R/>.
- Tenforde M.W, et al. (2020). Duração dos sintomas e fatores de risco para retorno tardio à saúde habitual entre pacientes ambulatoriais com COVID-19 em uma rede multiestadual de sistemas de saúde - Estados Unidos, março-junho de 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*; 69 (30): 993-8.
- Tham S.M, Lim W.Y, Lee C.K, et al. (2020). Quatro pacientes com COVID-19 e tuberculose, Cingapura, abril a maio de 2020. *Emerg Infect Dis*. 26 (11):2764–2766.
- To, K.K, et al. (2021). Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerging microbes & infections*. 10(1): 507-535. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8006950/>.
- Valverde, A.J, et al. (2021). Covid-19: fisiopatologia, história natural e diagnóstico. *Rev Eug Esp, Riobamba*, 15(2): 98-114. <http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2661-67422021000200098&lng=es&nrm=iso>.
- Van K.S, Olde Hartman T.C, Lucassen P.L.B.J, & Van Jaarsveld C.H.M. (2022). Post-acute and long-COVID-19 symptoms in patients with mild diseases: a systematic review. *Fam Pract*. 19;39(1):159–167. 10.1093/fampra/cmab076.
- Vigilância V. (2020). As características epidemiológicas de um surto de 2019 novas doenças de coronavírus (COVID-19). *China CDC Wkly*. 2 (8):113-122.

World Health Organization (WHO). (2020). Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19-11 March 2020. *Geneva: WHO*. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>

Wu F, et al. (2020). Neutralizando as respostas de anticorpos ao SARS-CoV-2 em uma coorte de pacientes recuperados de COVID-19 e suas implicações. *medRxiv*. 9 :199. 10.1101/2020.03.30.20047365.

Yang J, et al. (2020). Prevalência de comorbidades no novo coronavírus Wuhan (COVID-19) infecção: uma revisão sistemática e meta-análise. *Int. J. Infectar*; 94 :91-95.

Yang X, et al. (2020). Curso clínico e resultados de pacientes críticos com Pneumonia por SARS-CoV-2 em Wuhan, China: um estudo observacional, retrospectivo e centrado em um único. *Lancet Respir. Med.*; 8 (5):475–481.

Yuki K, et al. (2020). COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. 215: 1-7. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S152166162030262X?via%3Dihub>. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>.

Zaim S, Chong J.H, Sankarnarayanan V, & Harky A. (2020). COVID-19 e resposta multiorgânica. *Curr Probl Cardiol*; 45 (8): 100618.