

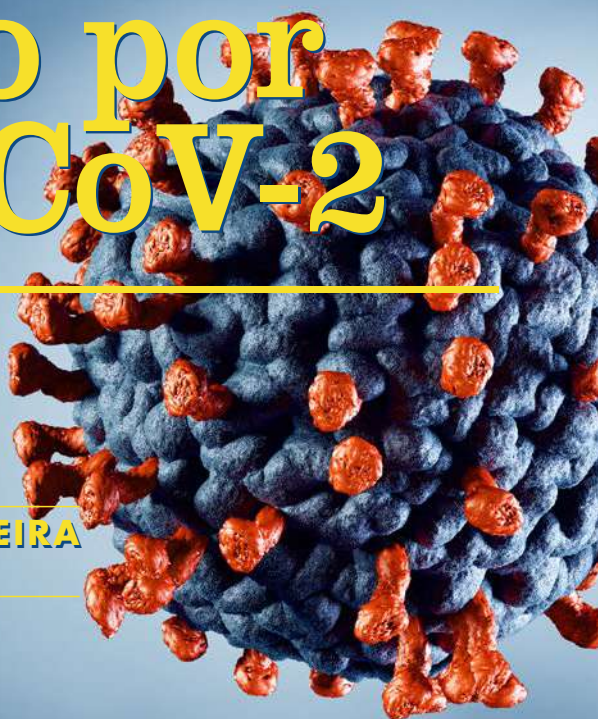
50

Perguntas chave sobre

Infeção por SARS-CoV-2

COORDENADORES:

JOÃO GONÇALVES PEREIRA
PAULO MERGULHÃO



PERMANYER PORTUGAL
www.permanyer.com



50

Perguntas chave sobre

Infeção por SARS-CoV-2

COORDENADORES:

**JOÃO GONÇALVES PEREIRA
PAULO MERGULHÃO**



PERMANYER PORTUGAL
www.permanyer.com



PERMANYER

www.permanyer.com

© 2024 Permanyer Portugal

Av. Duque d'Ávila, 92, 6.º Dtº
1050-084 Lisboa
permanyer@permanyer.com



www.permanyer.com



Impresso em papel totalmente livre de cloro



Este papel cumpre os requisitos de ANSI/NISO
Z39-48-1992 (R 1997) (Papel Estável)

ISBN da coleção: 978-84-18150-20-3

ISBN: 978-84-10072-36-7

Ref.: 7797AP231

Reservados todos os direitos

Sem prévio consentimento da editora, não poderá reproduzir-se, nem armazenar-se num suporte recuperável ou transmissível, nenhuma parte desta publicação, seja de forma electrónica, mecânica, fotocopiada, gravada ou por qualquer outro método. Todos os comentários e opiniões publicados são da responsabilidade exclusiva dos seus autores.

Autores

Andre C. Kalil

*Department of Internal Medicine
Division of Infectious Diseases
University of Nebraska Medical Center
Omaha, Nebraska, USA*

António Diniz

*Serviço de Pneumologia
Hospital Pulido Valente
Lisboa, Portugal*

Filipe Froes

*Departamento do Tórax
Hospital Pulido Valente
CHULN/ULSSM
Lisboa, Portugal*

José Artur Paiva

*Serviço de Medicina Intensiva
ULS São João
Faculdade de Medicina
Universidade do Porto
Porto, Portugal*

Susana M. Fernandes

*Clínica Universitária de Medicina Intensiva
Faculdade de Medicina
Universidade de Lisboa
Lisboa, Portugal*

Viviane C. Veiga

*Gerente Executiva Médica - BP Mirante
BP-A Beneficência Portuguesa de São Paulo
São Paulo, Brazil*

Abreviaturas

SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>	IP10	<i>interferon-gamma inducible protein 10kDa</i>
anti-IL6	anticorpo monoclonal anti-interleucina-6	JAK	janus quinase
ARDS	<i>acute respiratory distress syndrome</i>	JCVI	<i>Joint Committee on Vaccination and Immunisation</i>
ARN-m	ácido ribonucleico mensageiro	MCAS	síndrome da ativação de células mastocíticas
BAL	lavado broncoalveolar	ME	<i>myalgic encephalomyelitis</i>
CAPA	infecção por <i>Aspergillus</i> associado a COVID-19	ME/CFS	<i>myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome</i>
CAR-T	células T com recetor de antígeno quimérico	ng/ml	nanogramas por mililitro
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>	NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
CFS	<i>chronic fatigue syndrome</i>	NIH	Instituto Nacional de Saúde Americano
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>	OMS	Organização Mundial da Saúde
CVC	cateter venoso central	PaO₂	pressão parcial arterial de oxigénio
DGS	Direção-Geral da Saúde	PASC	<i>PostAcute Sequelae of COVID-19</i>
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crónica	PCR	proteína C-reativa
EBV	vírus Epstein-Barr	PCT	procalcitonina
ECDC	<i>European Center for Disease Prevention and Control</i>	PEEP	pressão expiratória final positiva
EUA	Estados Unidos da América	SABA	solução antisséptica de base alcoólica
FiO₂	fração de oxigénio inspirado	SARS-CoV-2	<i>coronavirus da síndrome respiratória aguda grave 2</i>
GM sérico	<i>galactomann sérico</i>	UCI	unidades de cuidados intensivos
HCMV	infecção por citomegalovírus	UKHSA	<i>United Kingdom Health Security Agency</i>
HHV	herpes vírus humano	VIH	vírus da imunodeficiência humana
HTP	hipertensão pulmonar	VNI	ventilação não-invasiva
ICD	<i>International Classification of Diseases</i>	VSR	vírus sincicial respiratório
ICD-10-CM	<i>International Classification of Diseases, 10th Revision, Clinical Modification</i>	VZV	vírus da varicela zóster
IHME	<i>Institute for Health Metrics and Evaluation</i>		
IL-6	interleucina-6		
IL-8	interleucina-8		
IMC	índice de massa corporal		

Índice

Prefácio	IX
<i>Paulo Mergulhão e João Gonçalves Pereira</i>	
 <i>Capítulo 1</i>	
Lições e desafios para o sistema de saúde resultantes da resposta à pandemia COVID-19	1
<i>José Artur Paiva</i>	
 <i>Capítulo 2</i>	
Doença por COVID-19. Manifestações agudas	5
<i>Susana M. Fernandes</i>	
 <i>Capítulo 3</i>	
Manifestações da long COVID	13
<i>Filipe Froes</i>	
 <i>Capítulo 4</i>	
Prevenção da COVID-19	21
<i>António Diniz</i>	
 <i>Capítulo 5</i>	
Terapêutica da COVID-19: antivirais e moduladores da resposta imunitária	27
<i>Viviane C. Veiga e Andre C. Kalil</i>	

Prefácio

O ano de 2019 ficará na história como marco do início da pandemia associada à infeção pelo *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2).

Longe de ser a primeira vez que enfrentamos situações semelhantes e, certamente não a última, a pandemia da *coronavirus disease 2019* (COVID-19) distingue-se pela possibilidade, inédita até agora, de acompanhar o seu desenvolvimento em tempo (quase) real e pela capacidade de resposta demonstrada, quer em termos de desenvolvimento acelerado de intervenções farmacológicas eficazes quer em termos de organização dos sistemas de saúde para responder a situações de surtos de dimensões que poucos conseguiram antecipar. É certo que estes dois fatores contribuíram de forma determinante para mitigar o impacto desta crise.

E não pode haver dúvidas sobre a dimensão do desafio que enfrentamos.

Desde o início da pandemia, foram reportados à Organização Mundial da Saúde (OMS) quase 800 milhões de casos e mais de 7 milhões de óbitos. As medidas de contenção adotadas a nível global, num esforço de atrasar a disseminação do vírus, tiveram um custo social e económico incalculável¹. Houve situações pontuais nas quais, mesmo em sistemas de saúde altamente desenvolvidos, se atingiram situações de quase rotura com claro impacto na eficácia dos cuidados prestados^{2,3}.

Sem uma resposta organizada a situação seria certamente muito pior.

Se a pandemia serviu para salientar o valor imprescindível da investigação biomédica de qualidade e da adequada preparação dos sistemas de saúde, também revelou e exacerbou aspetos menos positivos que urge reconhecer e analisar. Entre estes, o papel das redes sociais como veículo de disseminação massiva de (des)informação veio a revelar-se como uma segunda pandemia, eventualmente mais insidiosa e difícil de combater.

Um outro fenómeno intimamente relacionado com o anterior é o da politização do conhecimento com vários atores políticos a transformarem discussões eminentemente técnicas e objetivas em debates desregrados com intervenientes absolutamente imprevistos para a discussão.

É fácil de minimizar a importância destas questões, mas a verdade é que elas têm um impacto direto e objetivável sobre a saúde pública e, em última análise, sobre a vida dos cidadãos. Apenas a título de exemplo atente-se no caso dos EUA onde existiu um claro gradiente de mortalidade entre eleitores democratas e republicanos, o qual foi particularmente relevante após a disponibilização de vacinas eficazes⁴. Nesta análise, o excesso de mortalidade associado à COVID-19 foi 43% superior (!) entre republicanos quando comparado com democratas, e tal parece estar ligado a menores taxas de vacinação.

Não devemos cair na tentação de pensar que os profissionais de saúde são de alguma forma imunes a este fenómeno. Basta recordar o ocorrido com o estudo de Didier Raoult, et al.⁵ sobre a utilização de hidroxicloroquina e azitromicina em doentes com COVID-19. Esta publicação de 2020 influenciou de forma muito significativa o cuidado aos doentes na fase inicial da pandemia, bem como o investimento em projetos de investigação de larga escala que acabaram por demonstrar a falta de eficácia bem como o risco associado a esta intervenção⁶. É claro que a história da Medicina está repleta de teorias e premissas que o tempo veio a negar de forma cabal, mas, mesmo assim, a velocidade com que um estudo não-controlado (e com deficiências metodológicas significativas) que incluiu no total 36 doentes (20 dos quais tratados com azitromicina e hidroxicloroquina) foi divulgado e adotado por muitos deve motivar uma reflexão mais aprofundada sobre este problema.

Uma combinação preocupante entre ciência e política pode também encontrar-se nos múltiplos grupos de discussão que pululam nas redes sociais como, por exemplo, o recente episódio dos «Médicos pela verdade⁷».

Ou seja, a COVID-19 revelou muito do que de melhor somos capazes de fazer como sociedade, mas também algo do pior. É, portanto, uma obrigação tentar analisar e compreender as lições que se possam retirar deste período de forma a melhorar a nossa preparação contra a próxima pandemia e a reforçar a nossa capacidade de lidar de modo adequado com os desafios colocados pelo rápido desenvolvimento das tecnologias de comunicação e, em particular, pelas redes sociais.

Uma das reflexões que nos parece obrigatória nesta análise do período pós-pandémico é a da importância social da investigação médica. Neste contexto existe uma necessidade de se reformular a forma como a colheita de dados neste contexto é encarada pela sociedade. Mais especificamente, parece-nos absolutamente necessária a existência de uma clara demarcação em termos regulatórios entre dados colhidos com intuito comercial e aqueles que se adquirem para efeitos da melhoria da prática da Medicina e dos cuidados prestados aos doentes. A criação de mecanismos de recolha de dados, devidamente regulados e auditáveis, com garantias de segurança e privacidade adequadas aos padrões mais exigentes e que não acarretem custos inoportáveis para a sua utilização poderá ser de grande utilidade neste contexto.

Assim, este momento é particularmente apropriado para a publicação desta obra. Se, por um lado, a fase mais crítica da pandemia está ultrapassada, tendo a OMS declarado o fim da emergência sanitária global no passado dia 5 de maio de 2023, por outro, não restam dúvidas de que a doença continua a circular com um impacto significativo. Atente-se, por exemplo, nos dados mais recentes da OMS⁸, os quais mostram que entre 8 de janeiro e 4 de fevereiro de 2024 foram reportados mais de 500.000 novos casos de COVID-19 e mais de 10.000 óbitos associados.

Os autores deste livro desempenharam papéis relevantes em múltiplas dimensões da luta contra a pandemia, e apresentam agora a sua perspetiva sobre o momento atual, o percurso até aqui e o que podemos esperar do futuro próximo.

Paulo Mergulhão

Serviço de Medicina Intensiva, Hospital Lusíadas, Porto

João Gonçalves Pereira

Serviço de Medicina Intensiva, Hospital Vila Franca de Xira, Vila Franca de Xira

BIBLIOGRAFIA

1. Rathnayaka IW, Khanam R, Rahman MM. The economics of COVID-19: a systematic literature review. *Journal of Economic Studies*. 2023; 50:49-72. 10.1108/JES-05-2022-0257
2. Asch DA, Sheils NE, Islam MN, Chen Y, Werner RM, Buresh J, Doshi JA. Variation in US Hospital Mortality Rates for Patients Admitted With COVID-19 During the First 6 Months of the Pandemic. *JAMA Intern Med*. 2021;181:471. 10.1001/jamainternmed.2020.8193
3. Perone G. The determinants of COVID-19 case fatality rate (CFR) in the Italian regions and provinces: An analysis of environmental, demographic, and healthcare factors. *Science of The Total Environment*. 2021;755:142523. 10.1016/j.scitotenv.2020.142523
4. Wallace J, Goldsmith-Pinkham P, Schwartz JL. Excess Death Rates for Republican and Democratic Registered Voters in Florida and Ohio During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Intern Med*. 2023;183:916. 10.1001/jamainternmed.2023.1154
5. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(1):105949. 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
6. Therapeutics and COVID 19: Living guideline. World Health Organization 2023. (2023). Acedido em 26.02.2024. https://files.magicapp.org/guideline/e4b3c18e-0850-4a59-895e-f201cf9b4df2/published_guideline_7789-14_1.pdf.
7. Cunha, Joana Milhazes. Médicos pela Verdade, Mentira e Ódio. Repositório Científico do Instituto Politécnico do Porto Outubro de 2021. Disponível em https://recipp.ipp.pt/bitstream/10400.22/19592/1/Joana_Cunha_MACD_2021.pdf.
8. COVID-19 epidemiological update. World Health Organization. (2024). Acedido em 26.02.2024. <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-16-february-2024>.

Lições e desafios para o sistema de saúde resultantes da resposta à pandemia COVID-19

José Artur Paiva

A IMPORTÂNCIA DA MÉTRICA E DA SUA COMUNICAÇÃO ATEMPADA

A pandemia COVID-19 trouxe uma dinâmica de informação e divulgação de dados e indicadores diária ou quase diária. Esta dinâmica, talvez até excessiva, foi totalmente diferente da que tem sido utilizada para múltiplos outros problemas de saúde pública. Por exemplo, relativamente aos dados nacionais sobre a resistência a antimicrobianos e a infeção associada a cuidados de saúde não foi ainda possível fazer melhor do que uma divulgação apenas anual e com uma comunicação focada nos prestadores de cuidados de saúde e nas instituições de saúde, e não no cidadão e na sociedade. A divulgação mais frequente da métrica teve um enorme poder de envolvimento e ativação dos cidadãos no processo de resposta ao problema, e permitiu a realização de intervenções de melhoria de qualidade mais focadas, concretas e frequentes.

De facto, tornar o problema, seja ele qual for, visível para todos é um passo promotor da sua discussão e, conseqüentemente, da sua resolução. Não dar visibilidade aos problemas ou ao desconforto por eles provocados, seja por omissão, incapacidade ou decisão, leva à ausência de ativação das pessoas necessárias à sua resolução e a uma aversão relativamente à mudança.

O objetivo da comunicação não é convencer os outros de que estamos certos, mas, sim, compreender os outros, melhorar o processo reflexivo e decidir melhor no sentido da melhoria.

A própria visão do conceito de literacia está em franca mutação. A definição de literacia em saúde contida no documento *Healthy People 2030* do United States of Health and Human Sciences¹ avança com

uma visão não apenas pessoal mas também comunitária de literacia, propondo os conceitos de literacia em saúde pessoal e de literacia em saúde organizacional. A primeira é definida como «*the degree to which individuals have the ability to find, understand, and use information and services to inform health-related decisions and actions for themselves and others*» e a segunda como «*the degree to which organizations equitably enable individuals to find, understand, and use information and services to inform health-related decisions and actions for themselves and others*». Deixa, assim, claro que as instituições têm uma responsabilidade para com a literacia em saúde. Em ambas as definições existe uma ênfase na preparação do cidadão para o uso da informação em saúde, e não apenas na sua compreensão, focando assim o propósito na capacitação para a decisão e para a ação. O documento português mais recente sobre a matéria, Plano Nacional de Literacia em Saúde e Ciências do Comportamento 2023-2030, aponta claramente no mesmo sentido e apresenta a mesma visão. A saúde pública é uma construção de todos e de cada um, de cada cidadão e de cada comunidade.

A IMPORTÂNCIA DA TECNOLOGIA DE INFORMAÇÃO COMO MEDIADORA DE QUALIDADE

A resposta à pandemia COVID-19 tornou ainda mais evidente a importância da tecnologia de informação, em múltiplos domínios. Ficou evidente a sua importância em termos da gestão de fluxo de doentes, de forma a garantir equidade e distribuir de forma equilibrada carga de trabalho. A gestão de fluxo de doentes críticos com COVID-19 foi realizada

através de uma muito frequente e exaustiva comunicação telefónica entre os elementos da Comissão nomeada pelo Ministério da Saúde para a resposta de Medicina Intensiva e os múltiplos Diretores de Serviço de Medicina Intensiva. Essa gestão de fluxos teria sido muito facilitada se tivesse sido possível obter, por transferência informática *real-time*, dados sobre camas disponíveis e camas ocupadas de cada Serviço de Medicina Intensiva.

No necessário movimento de crescente terciarização e regionalização de cuidados, é fulcral a existência de um sistema de leitura em *real-time* da oferta de cuidados, de forma que o acesso seja fluido e adequado. Sempre que possível, a terciarização de cuidados deve ser realizada através da transferência de conhecimento e de consultadoria e não necessariamente da transferência do doente. A transmissão de dados e de imagem à distância permite, assim, evitar transferências desnecessárias e garantir equidade de cuidados.

A crescente ambulatorização da Medicina pode ser acelerada por métodos de telemetria e de comunicação doente-família-clínicos *real-time*. A experiência de programas em curso na área da insuficiência cardíaca, da cardiopatia isquémica, da doença pulmonar crónica e de doentes ventilados cronicamente pode e deve ser reforçada e expandida a outras áreas.

A tecnologia de informação é também essencial para a nossa capacidade de obter dados no registo clínico eletrónico e transformar esses dados em indicadores que permitam um adequado sistema de controlo de qualidade, que permita identificar *gaps* de qualidade para os quais se desenhem intervenções de melhoria². É essencial construirmos a matriz de informação que permita este sistema de controlo de qualidade do sistema de saúde, incluindo não só indicadores de resultado mas também de processo.

A mesma tecnologia é essencial para a definição de subfenótipos de doenças e síndromes que permita a personalização da estratégia terapêutica, nomeadamente através de *machine learning*.

A protocoção e normalização de cuidados, através da formulação de normas e orientações customizadas à realidade local, ficarão muito facilitados através do uso de inteligência artificial generativa.

Finalmente, a estadia hospitalar dos doentes pode beneficiar de metodologias tecnológicas de contacto mais frequente com o seu lar e a sua família, fazendo da tecnologia de informação também um fator de humanização.

A IMPORTÂNCIA DA VISÃO «UM SÓ MUNDO» E O VALOR FUNDAMENTAL DA EQUIDADE

A COVID-19 provou de sobremaneira como o estado de desenvolvimento dos cuidados de saúde é fundamental na resposta às crises sanitárias, e provou também que os problemas de saúde serão cada vez menos regionais e cada vez mais e mais facilmente mundiais, face à crescente mobilidade das pessoas e à globalização³. Os problemas sanitários só se podem considerar resolvidos quando resolvidos à escala mundial. Isto é verdade do ponto de vista moral e ético, mas é também verdade porque é inevitável que assim seja.

A COVID-19 mostrou também que uma das causas mais significativas de iniquidade é a pobreza.

Julian Tudor Hart propôs a *Inverse Care Law*, em 1971⁵, afirmando que a disponibilidade de bons cuidados médicos varia inversamente com a necessidade deles na população que serve. À medida que os cuidados de saúde se tornam mais eficazes, como resultado da *Inverse Care Law*, a iniquidade em saúde vai aumentando.

Um modelo de melhoria de qualidade que não tenha em conta a iniquidade tem tendência a melhorar os melhores e os piores, mas a alargar a diferença entre eles. Isto é, esforços de melhoria de qualidade sem um foco primacial na redução de disparidades, à escala nacional, regional e mundial, têm efeitos limitados e podem agravar, involuntariamente, a disparidade.

Para atingir a equidade, quinto pilar do *Quintuple Aim*⁶, teremos de: a) definir indicadores desenhados para identificar disparidades; b) analisar o processo atual; c) desenhar e implementar intervenções baseadas em evidência para reduzir iniquidade; d) investir na medição da equidade, e e) incentivar e motivar a obtenção de equidade.

A National Academies of Sciences, Engineering and Medicine define equidade como «*the state in which everyone has the opportunity to attain their full health potential and no one is disadvantaged from achieving this potential because of social position or other socially determined circumstances*»⁴.

A quebra das barreiras, maioritariamente arbitrárias, entre o que é considerado cuidados de saúde e o que é considerado serviços sociais é essencial para reduzir a iniquidade. Para isso é necessário acelerar e reforçar o foco já crescente nos determinantes sociais de saúde. Más condições sociais, como isolamento

social ou más condições de habitação, são simultaneamente causa e resultado de doença, incapacidade e morbimortalidade, criando frequentemente um círculo vicioso de progressivo declínio.

A IMPORTÂNCIA DA ADOCRACIA VS. O PARADIGMA TRADICIONAL DA CONTINGÊNCIA

A resposta à pandemia COVID-19 exigiu um plano de contingência nacional e nas várias unidades prestadoras de cuidados. Esse plano de contingência determinou um forte prejuízo no acesso a cuidados de saúde de outras patologias, e até uma minimização das estratégias protocoladas de prevenção de doença. O modelo de resposta Plano de Contingência é a forma de resposta habitual a eventos agudos, mais ou menos inesperados, criando, portanto, dois estados do sistema de saúde – o *on* e o *off* da contingência.

É hoje óbvio que teremos de estar mais preparados para este tipo de eventos, até porque serão tendencialmente mais frequentes. A preparação passa por três dimensões. Em primeiro lugar, passa por uma maior aposta na prevenção de doença. Uma população mais saudável poderá resistir melhor a situações agudas inesperadas, tanto individual como coletivamente. Lembremos que na União Europeia se estima que uma em cada três mortes pode ser evitada e que 50% dos determinantes de saúde têm a ver com os nossos comportamentos. No entanto, apenas 4% do orçamento público da União Europeia é gasto na promoção de comportamentos saudáveis. Em segundo lugar, passa por uma maior capacitação do sistema de saúde, em termos da estrutura, mas também da redução da sua fragmentação, como abordaremos posteriormente. A COVID-19 levou a uma significativa capacitação de algumas áreas, nomeadamente da Medicina Intensiva com aumento do número de camas de 650 para cerca de 900 camas instaladas. Finalmente, uma terceira dimensão é a implementação de um modelo fortemente adaptativo de grande plasticidade e constante adaptação da oferta às necessidades, em detrimento do sistema dicotómico de contingência. A pandemia mostrou, claramente, que as áreas e instituições que maior plasticidade e antecipação demonstraram foram aquelas que obtiveram melhores resultados em COVID-19, e sobretudo aquelas em que menor prejuízo ocorreu no acesso a cuidados de saúde para doentes com outras patologias.

Também na saúde, como em muitas outras áreas, a adocracia é o sistema mais inteligente e mais protetor do acesso do cidadão a cuidados de saúde, garantindo, simultaneamente, a maior segurança do doente. De facto, como salientou James Reason⁷, os eventos adversos são mais frequentemente manifestações de falhas do sistema do que de falhas individuais.

Torna-se essencial que saibamos evitar a perda da capacitação de estrutura, de conhecimento e de participação social obtida com a COVID-19. Esta capacitação ocorreu em múltiplos aspetos: na participação do cidadão na construção da saúde pública; na ênfase e implementação de feixe de intervenções de prevenção de doença; no crescimento da oferta de saúde em áreas essenciais como a Medicina Intensiva. Este cenário de perda ou retrocesso deve a todo o custo ser evitado, tanto nas instituições como nas pessoas⁸.

A IMPORTÂNCIA DA INTERSETORIALIDADE E DA INTEGRAÇÃO E COORDENAÇÃO DE CUIDADOS

Os cuidados de saúde são caracterizados por fragmentação, com muitos doentes a serem observados por múltiplos médicos em várias instituições. Ser avaliado por muitos médicos, em diferentes locais e instituições, pode ser apropriado, mas pode também aumentar o risco de erro médico, causar redução de eficiência de cuidados e hospitalizações desnecessárias e promover informação e até conclusões paradoxais ou, pelo menos, divergentes.

Ao contrário da fragmentação de cuidados, continuidade de cuidados significa que o mesmo médico é utilizado repetidamente ao longo do tempo, constituindo assim uma elevada proporção de consultas. Ambas, fragmentação e continuidade de cuidados, podem ser medidas em termos quantitativos. Um estágio superior é a coordenação de cuidados, em que os vários clínicos trabalham como uma equipa, implementando um plano de cuidados comum com a máxima eficiência. Como tal, este estágio determina uma avaliação qualitativa e não apenas quantitativa.

A fragmentação de cuidados tem múltiplas causas e exige soluções incluídas numa estratégia a múltiplos níveis, nomeadamente doentes, cuidadores, clínicos, instituições de saúde, populações, financiadores/acionistas⁹.

A construção de percursos assistenciais integrados e coordenados é particularmente relevante no atual contexto demográfico, com marcado componente de população envelhecida e com polipatologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Health Literacy in Healthy People 2030. Disponível em: <https://health.gov/healthypeople/priority-areas/health-literacy-healthy-people-2030>
2. Chambers DA, Feero WG, Khoury MJ. Convergence of Implementation Science, Precision Medicine, and the Learning Health Care System: A New Model for Biomedical Research. *JAMA*. 2016;315(18):1941-2.
3. Artiga S, Hinton E. Beyond health care: the role of social determinants in promoting health and health equity. Henry J. Kaiser Family Foundation. Published May 2018. Disponível em: <https://resource.nlm.nih.gov/101740257>. Acedido em 14 janeiro de 2022.
4. National Academies of Sciences, Engineering and Medicine, et al. *Communities in Action: Pathways to Health Equity*. National Academies Press; 2014. Disponível em: <https://www.nap.edu/download/24624>. Acedido em 14 janeiro de 2022.
5. Hart JT. The Inverse Care Law. *Lancet*. 1971;1(7696):405-12. doi.org/10.1016/S0140-6736(71)92410-X
6. Nundy S, Cooper LA, Mate KS. The Quintuple Aim for Health Care Improvement: A New Imperative to Advance Health Equity. *JAMA*. 2022;327(6):521-2.
7. Reason J. *Managing the Risks of Organizational Accidents*. Ashgate; 1997. doi.org/10.4324/9781315543543
8. Wachter RM. COVID-19 and Patient Safety—Lessons From 2 Efforts to Keep People Safe. *JAMA Internal Medicine*. 2024;184(2):127-8. doi:10.1001/jamainternmed.2023.7527
9. Kern LM, Bynum JPW, Pincus HA. Care Fragmentation, Care Continuity, and Care Coordination — How They Differ and Why It Matters. *JAMA Internal Medicine*. 2024;184(3):236-7. doi:10.1001/jamainternmed.2023.7628

Doença por COVID-19. Manifestações agudas

Susana M. Fernandes

A infecção por Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) pode ser assintomática, expressar-se por quadros gripais autolimitados ou causar doença fulminante como miocardite aguda ou pneumonia bilateral com hipoxemia refratária¹. Com a vacinação generalizada e aumento da imunidade populacional, a infecção por SARS-CoV-2 deixou de ter um impacto significativo nas hospitalizações e na mortalidade. No entanto, continua a ser um dos vírus circulantes e com modificações frequentes de estirpes, podendo continuar a causar doença respiratória e não respiratória grave. Neste capítulo serão abordadas 10 questões frequentes sobre COVID-19, com um particular foco no doente crítico (Fig. 1).

QUAIS AS MANIFESTAÇÕES DA DOENÇA RESPIRATÓRIA AGUDA?

A infecção por SARS-CoV-2 pode manifestar-se de várias formas, sendo que a mais comum será como um quadro viral indistinguível de outros provocados pelo vírus de *influenzae* ou *rhinovirus*. Num estudo europeu, que incluiu doentes graves com necessidade de internamento hospitalar, as manifestações respiratórias e sistêmicas mais frequentes foram febre (52,2%), dispneia (59,2%), tosse não-produtiva (52,1%). No entanto, outros sintomas que se associam frequentemente a quadro virais como rinorreia ou anorexia foram relativamente raros (inferior a 5% dos doentes)¹.

Estes sintomas iniciais podem resolver em cinco a sete dias, ou podem levar ao aparecimento de lesão pulmonar que geralmente surge ao fim de uma semana de sintomatologia. Num estudo feito em doentes admitidos em Unidade de Cuidados Intensivos

(UCI), o tempo médio de sintomas até admissão em UCI era de oito dias². A hipoxemia determinada pela infecção SARS-CoV-2 decorre de um importante *mismatch* ventilação-perfusão e alterações de difusão que se exprimem por opacidades bilaterais e ocupação dos espaços intersticiais, principalmente nas regiões periféricas do pulmão. Apesar de hipoxemia grave associada a estes quadros, é também característico uma parca sensação de dispneia, provavelmente por existir não existir compromisso da distensibilidade pulmonar nesta fase.

QUAIS AS MANIFESTAÇÕES EXTRAPULMONARES NA DOENÇA CRÍTICA?

A COVID-19 grave pode ter vários espectros, podendo associar-se a manifestações de vários órgãos e sistemas. No entanto, existe uma grande predominância de doentes com COVID-19 grave cuja única manifestação é respiratória.

As manifestações extrapulmonares mais frequentes são cardíaca, muscular, renal e neurológica^{1,3}. A presença de mialgias surge em cerca de 17% dos casos e as artralgias em 3,7%.

A lesão miocárdica ocorre em cerca de 1% dos doentes com infecção COVID-19 grave. Pode estar associado a sintomas típicos de miopericardite como dor precordial, ou ser assintomática, sendo detetada perante alteração de valores laboratoriais. Muito raramente podia estar associada a derrame pericárdico. A miocardite com choque cardiogénico sem doença respiratória foi um evento muito raro com casos esporádicos reportados na literatura. Ressalva-se ainda que



Figura 1. Doença respiratória aguda por COVID-19: as 10 questões num minuto.

em estudos comparativos com doentes internados por outras patologias respiratórias em UCI, a lesão miocárdica parece ter sido menos frequente em doentes com COVID-19⁴.

A lesão renal aguda está descrita em 12,4 a 20,1% dos doentes, sendo mais frequente de acordo com a gravidade. A sua incidência parece ter sido maior em doentes tratados com antivirais, podendo ter existido iatrogenia medicamentosa na etiologia da lesão renal aguda e menor efeito patogénico viral⁵.

QUANDO E COMO USAR VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA E NÃO-INVASIVA?

A aplicação de ventilação mecânica invasiva e não-invasiva em infeção SARS-COV-2 grave não deve diferir das indicações globais em doentes com outra patologia respiratória. Assim, a utilização de ventilação

não-invasiva (VNI) deve-se cingir a doentes que estão vigis, com esforço respiratório moderado e que melhoraram após início do suporte. A VNI, particularmente em modelo CPAP (Pressão positiva contínua nas vias aéreas), foi testada e o score HACOR (Escala modificada frequência cardíaca, acidose, consciência, oxigenação e frequência respiratória) foi validado para prever resposta a VNI e risco de entubação. Em paralelo, e dado um predomínio de hipoxemia no quadro de falência respiratória e uma dependência baixa de PEEP (Pressão positiva no final da expiração) no início da doença, o suporte com alto fluxo é recomendado como primeira escolha em doentes que se mantêm em hipoxemia apesar de oxigenoterapia por máscara. Para avaliar a evolução dos doentes em alto fluxo, pode utilizar-se *Rox index* que, baseado no FiO_2 , na frequência respiratória e na PaO_2 , permite aferir qual o risco de evolução para ventilação invasiva.

Assim, em doentes apenas com falência respiratória pode-se advogar o uso de alto fluxo como primeira linha, podendo-se preferir VNI em doentes obesos, que já utilizassem VNI ou quando existe um segundo componente para falência respiratória como edema cardiogênico ou agudização de DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica).

Se o doente apresenta sinais de falência respiratória como taquipneia, hipoxemia, alteração da vigiância, ou hiperlactacidemia deve-se optar por ventilação invasiva. Atualmente sugere-se utilizar os mesmos critérios que em qualquer doente com falência respiratória. Recomenda-se adicionalmente uma avaliação à possibilidade de existir lesão pulmonar induzida pelo próprio, em doentes sob VNI, com volumes correntes espontâneos superiores a 8-10 ml/kg de peso ideal ou em alto fluxo com esforço elevado. Num estudo multicêntrico observacional, com mais de 30.000 doentes, a falência de VNI ou alto fluxo esteve associada a aumento de mortalidade. Dada a escassez de camas de UCI, a VNI foi utilizada massivamente em enfermarias com eventuais atrasos na identificação da deterioração clínica ou de PSILI (Lesão pulmonar auto-induzida pelo doente), o que pode ter contribuído para uma avaliação enviesada do real benefício da mesma em estudos observacionais⁶.

A aplicação de ventilação mecânica invasiva em doentes COVID-19 obedece aos mesmos princípios de outros doentes, e que incluem volumes correntes entre 6-8 ml/kg, pressões de *plateau* abaixo de 30 cmH₂O ou *driving pressure* inferior a 15 cmH₂O⁷. Implica, adicionalmente, a titulação da PEEP de acordo com parâmetros fisiológicos e de acordo com a melhor prática em cada UCI. Não há nenhum método que possa ser recomendado, podendo ser utilizadas tabelas fixas de acordo com FiO₂ ou titulação, de acordo com oxigenação e/ou *compliance*. Estas várias estratégias geraram PEEP em média entre 8-10 cmH₂O.

Pelas características da falência respiratória, os doentes COVID-19 têm tempos de ventilação mecânica elevados (em média 8-14 dias), e associam-se a desmames ventilatórios difíceis.

A ventilação mecânica em COVID-19 foi também associada a incidência elevada de barotrauma. Alguns estudos reportam incidências elevadas de pneumotórax (10% aos 15 dias de ventilação), enfisema subcutâneo (3%) ou pneumomediastino (6%) em doentes sob ventilação mecânica⁸. Se esta incidência está associada à doença *per se*, ou se é secundária a estratégias ventilatórias inadequadas no pico pandêmico, ainda é uma questão em aberto.

QUAL A IMPORTÂNCIA DO DECÚBITO VENTRAL EM DOENTES SOB VENTILAÇÃO INVASIVA OU EM VENTILAÇÃO ESPONTÂNEA?

A utilização de decúbito ventral mostrou ter benefícios na mortalidade hospitalar⁹. Este posicionamento tem vários potenciais efeitos benéficos: diminuir o *mismatch* ventilação-perfusão, alterar a configuração da caixa torácica, aumentar a *clearance* de secreções. Tem, no entanto, problemas logísticos e aumento de risco de eventos de segurança, como escaras, saída acidental de cateteres ou tubos.

É recomendado que o decúbito ventral seja usado em doentes COVID-19 sob ventilação mecânica invasiva com relação PaO₂/FiO₂ inferiores a 150, com objetivo de melhorar a oxigenação e a mortalidade. Em estudos realizados durante a pandemia, cada doente necessitou de dois a três períodos de 16 horas de decúbito ventral, sendo que o benefício para além da primeira semana de ventilação mecânica é desconhecido². O decúbito ventral foi ainda avaliado em doentes COVID-19 com hipoxemia grave por períodos prolongados (mais de 24 horas), sem que o mesmo se tivesse associado a mais eventos adversos e permitindo diminuir o trabalho dos profissionais de saúde¹⁰.

O decúbito ventral foi ainda utilizado em doentes acordados com suporte não-invasivo com o objetivo de evitar a necessidade de ventilação invasiva. No entanto, não se conseguiu demonstrar um benefício desta estratégia, quer em relação a menor taxa de ventilação mecânica invasiva quer em relação a mortalidade, quando usado em doentes em enfermaria¹¹. Neste contexto particular, poderá ser relevante considerar a utilização do decúbito ventral sem que o mesmo ponha em causa a instituição atempada de ventilação invasiva, particularmente se taquipneia com esforço respiratório, alteração da vigiância e/ou hiperlactacidemia.

QUAL O PAPEL DO SUPORTE RESPIRATÓRIO EXTRACORPORAL NO TRATAMENTO DA COVID-19?

A oxigenação extracorporeal por membrana, ECMO-VV (oxigenação extracorporeal por membrana veno-veno-venosa), é utilizada para resgate de doentes com hipoxemia refratária (P/F [pressão parcial arterial de O₂/fração inspirada de O₂] < 80) apesar de ventilação invasiva e aplicação de decúbito ventral. A sua utilização foi avaliada em doentes com ARDS grave (Síndrome respiratório agudo grave), sendo possível um benefício na

mortalidade da sua aplicação. Sendo uma técnica que permite assegurar adequada oxigenação e ventilação protetora em doentes com ARDS grave, é atualmente difícil testar a sua utilidade em doentes com hipoxemia refratária em que a sua não-utilização estará associada com taxas de mortalidade perto dos 100%⁷.

Durante os picos da pandemia, a utilização desta modalidade esteve associada a mortalidades excessivas que puseram em questão a sua utilidade. No entanto, esta mortalidade inicial mais elevada esteve provavelmente associado à divisão das equipas envolvidas habitualmente no suporte com ECMO-VV e uma seleção inadequada de doentes¹².

Ressalva-se assim, que a mortalidade intra-hospitalar observada no registo europeu EuroElso após dois anos de pandemia, dos doentes suportados com ECMO-VV e COVID-19, foi de 50%, com uma mortalidade muito reduzida nos seis meses após alta hospitalar¹³.

A idade e a disfunção múltipla de órgãos foram associadas a pior prognóstico. O tempo sob ventilação mecânica invasiva prévio à canulação em ECMO-VV foi identificado como fator de pior prognóstico nalguns estudos, mas não foi confirmado noutros de maiores dimensões¹⁴. Assim, os critérios de admissão em ECMO-VV deverão ser semelhantes aos critérios para falência respiratória de outra etiologia, e que incluem plausibilidade de lesão reversível e índice de Murray superior a 3.

Adicionalmente, a gestão dos doentes COVID-19 em ECMO-VV deve ser semelhante ao que é feito para qualquer causa de ARDS grave, e que inclui ventilação ultraprotetora e de repouso, estratégia de anticoagulação de forma a minimizar o risco hemorrágico e reabilitação precoce. Ao contrário de outras causas de ARDS grave como aspiração, em COVID-19 há que esperar por suporte com tempos prolongados (média de 15 dias em alguns estudos) e recuperação lenta. Dada a ausência de recuperação em vários doentes com COVID-19, o ECMO-VV foi ainda ponte para transplante pulmonar, com tempos reportados em ECMO-VV superiores a quatro meses.

SERÁ POSSÍVEL MONITORIZAR E MODULAR A RESPOSTA IMUNOLÓGICA EM COVID-19?

A COVID-19 é uma doença mediada por uma resposta desregulada do hospedeiro a um vírus, tendo um atingimento particular do pulmão.

Apesar do insulto ser sempre o mesmo, a resposta entre os doentes foi diversa, com vários fenótipos identificados. Embora tenha sido inicialmente salientada como uma doença associada a tempestade de citocinas, com o evoluir da pandemia tornou-se óbvio que esse fenótipo era relativamente raro. Os aspetos laboratoriais mais característicos foram linfopenia, elevação de proteína C-reativa, procalcitonina marginalmente elevada ou normal, elevação de IL-6, IP10 e IL-8. Estes últimos em conjunto com a linfopenia associados a pior prognóstico. Adicionalmente, os estudos imunológicos mais detalhados mostraram alterações funcionais em monócitos e linfócitos e diminuição da capacidade de produzir interferão. No global, e tal como noutras infeções virais, a resposta inflamatória contribui para lesão pulmonar, poderá também facilitar a evolução para fibrose pulmonar^{15,16}.

A monitorização imunológica de doentes com COVID-19, tal como para outras situações é provavelmente fundamental para influenciar as estratégias associadas a modulação imunitária e para identificar doentes que possam beneficiar de estratégias específicas¹⁷.

A primeira estratégia a ser testada foi a corticoterapia. Após publicação dos primeiros ensaios em COVID-19 da utilização de dexametasona^{18,19}, houve uma utilização massiva de corticoides nestes doentes, com estratégia de dose e desmame muito variáveis. Estudos subsequentes, embora mantenham um sinal de benefício, embora não tão claro, também salientam a frequência de efeitos adversos principalmente pneumonia associada ao ventilador, *delirium* e miopatia. Assim, recomenda-se a utilização de 6 mg de dexametasona ou dose equivalente durante 10 dias, sendo de fazer um controlo apertado de potenciais efeitos adversos associados. Em muitos doentes, observou-se um padrão de pneumonia organizativa pós-COVID-19 que levaram à utilização de esquemas variáveis de corticoterapia. Não há nenhum estudo que permita recomendar a utilização prolongada de corticoterapia em doentes com infeção SARS-CoV-2.

Foi identificado precocemente um possível papel para a IL-6 como motor de lesão pulmonar em doentes COVID-19, pelo que foi testada utilização de tocilizumab nestes doentes. O resultado de ensaios aleatorizados analisado em meta-análise não permitiram tirar conclusões definitivas sobre o potencial benefício desta terapêutica, sugerindo, porém, baixa taxa de efeitos adversos²⁰.

Para além do bloqueio de IL-6, foi também avaliado o impacto de bloquear outros mediadores imunológicos como o recetor da IL-1. Estudos que compararam tocilizumab com anakinra não mostraram diferenças significativas²¹. Com o diminuir de casos de infeção por SARS-CoV-2, a inclusão de doentes em ensaios aleatorizados com outros fármacos foi ficando comprometida, não podendo ser tiradas mais conclusões.

COINFEÇÃO SARS-COV-2 E OUTROS VÍRUS RESPIRATÓRIOS, QUAL O RESULTADO?

Durante o período pandémico houve um predomínio de circulação de SARS-CoV-2, com uma diminuição significativa da circulação do vírus influenza durante os períodos sazonais. Consequentemente, a ocorrência concomitante de infeção pelos dois vírus foi um evento raro durante a pandemia, embora possível.

Numa meta-análise que reflete os dados pandémicos, estimou-se uma incidência de coinfeção com outros vírus de 5,03% (intervalo de confiança de 95%: 3;3-7,2%) dos casos, estando 1,5% associado a vírus *influenza* e 1,32% a enterovírus. Embora fosse um evento raro, a coinfeção esteve associada a uma maior mortalidade e por isso mantém-se relevante a identificação de outros vírus aquando do diagnóstico da COVID-19²².

Num estudo unicêntrico incluindo população pediátrica e adultos, efetuado na Alemanha, e já após picos pandémicos e com vacinação disponível, confirmou que a ocorrência de coinfeção SARS-CoV-2 com vírus *influenza* ocorreu em 1,5% das situações, mas foi mais frequente na população pediátrica (2,3% dos casos). Também foi efetuada uma comparação entre a mortalidade em adultos com infeção por vírus de *influenza*, SARS-CoV-2 ou vírus sincicial respiratório (VSR) e encontraram-se frequências comparáveis de internamento em UCI (16,3% vs. 15,3% vs. 19,2%) e de mortalidade (6,8% vs. 9% vs. 11.1%)²³.

Em doente imunodeprimidos, submetidos a transplantados sólidos, a coinfeção poderá ser mais frequente. Embora o quadro clínico inicial seja semelhante, será mais frequente o atingimento brônquico no VSR e a febre na COVID-19 e na gripe. Num estudo efetuado na comunidade incluindo 377 doentes transplantados, com predomínio de transplante renal. Cerca de 67,7% dos doentes foram hospitalizados, sem nenhum predomínio para nenhum dos vírus, mas a

pneumonia foi mais frequente em doentes com infeção por SARS-CoV-2, utilização de corticoides e idade mais avançada²⁴.

NA COVID-19, A COINFEÇÃO, SOBREINFEÇÃO OU INFEÇÃO NOSOCOMIAL BACTERIANA SÃO PROBLEMAS FREQUENTES?

A infeção viral é um conhecimento predisponente à infeção bacteriana por alterações locais na mucosa e da imunidade que facilitam a invasão por agentes comensais da flora oral.

Na gripe, a coinfeção por *Haemophilus influenzae* e *Staphylococcus aureus* é conhecida.

Na COVID-19, no entanto, o isolamento concomitante de agentes bacterianos revelou-se um evento menos frequente (cerca de 6%)²⁵, sendo frequente, porém a infeção nosocomial. Esta foi na realidade um problema muito prevalente e que determinou a mortalidade de muitos dos doentes com COVID-19.

Num estudo multicêntrico europeu, a incidência de Pneumonia associada ao ventilador (VAP) em doentes COVID-19 atingiu os 31,9 episódios por 1000 dias de ventilação mecânica, comparada com uma incidência de 18,3 em doentes não COVID-19 admitidos durante o mesmo período. A VAP esteve associada a maior mortalidade neste estudo atribuindo à VAP 9% da mortalidade associada a COVID-19, embora essa conclusão não tenha sido reprodutível em todos os estudos²⁶.

Para além dos agentes habituais associados a VAP, como *Pseudomonas aeruginosa* ou *Klebsiella pneumoniae*, foi reportada uma maior incidência de *Stenotrophomonas*. De salientar que, ao contrário da gripe, a COVID-19 teve uma menor associação com sobreinfeção ou infeção nosocomial associada a *Staphylococcus aureus* metilicilino-resistente (apenas 6% dos doentes COVID-19 quando comparados com taxas de 23% em doentes não-COVID-19, num estudo com cerca de 1900 doentes em cada grupo)²⁷.

Os fatores de risco para uma maior taxa de infeção nosocomial em doentes COVID-19 não são totalmente claros, mas uma menor adesão a feixes de prevenção e a utilização maciça de corticoterapia nestes doentes podem ter tido um papel significativo. Fora do ambiente pandémico, e com uma normalização dos cuidados-base dados a doentes com COVID-19, será necessário reavaliar qual a real incidência de infeção nosocomial nestes doentes quando comparado com outros doentes críticos.

QUAIS AS ESTRATÉGIAS PARA LIMITAR A UTILIZAÇÃO DE ANTIBACTERIANOS EM DOENTES COM COVID-19?

Um dos problemas que emergiu em algumas séries de doentes COVID-19 foi uma elevada taxa de utilização de antibacterianos e subsequente aparecimento de taxas elevadas de multirresistência. Esta última associação com multirresistência foi, no entanto, muito variável de centro para centro e provavelmente mais relacionada com taxas locais prévias do que com a pandemia *per se*.

Importa, porém, discutir a utilização de antibióticos em doentes com infeção SARS-CoV-2. A maioria dos doentes COVID-19 tem uma reação inflamatória sistémica que é indistinguível de qualquer outra pneumonia, com elevação significativa da proteína C-reativa (PCR), embora com elevações menos marcadas de procalcitonina (PCT). Assim, este último marcador foi usado para tomar decisões em doentes com COVID-19 numa fase inicial e a necessidade de cobrir concomitantemente agentes bacterianos da comunidade. Sendo a ocorrência de coinfeção bacteriana em doentes COVID-19 um evento raro, após o diagnóstico de pneumonia COVID-19 não há necessidade de associar antibiótico. São exceções a essa regra doentes com pneumonia grave com internamento em UCI, extensas consolidações pneumónicas e aumento de PCT (valores acima de 1,0 ng/ml)²⁸.

Durante o curso de infeção COVID-19 grave, a ocorrência de sépsis nosocomial é frequente. A monitorização clínica e de curvas de parâmetros inflamatórios (PCR e PCT) são essenciais para a deteção precoce desses doentes. Por outro lado, as regras de prevenção de infeção nosocomial são igualmente úteis em doentes COVID-19. Assim, os feixes de prevenção da VAP (desmame rápido de sedação, elevação de cabeceira, atenção à pressão do *cuff* do tubo orotraqueal), da infeção associada a CVC (técnica assética aquando da colocação, remoção assim que possível e manipulação mínima do cateter) ou da infeção associada a cateteres urinários devem ser implementados igualmente nestes doentes para reduzir a taxa de infeção.

Finalmente outra estratégia para reduzir o consumo de antibióticos, é a aplicação escrupulosa de tempos curtos de antibióticos (sete dias máximo para VAP, três a cinco dias para infeção de CVC (Cateter venoso central), ou cinco a sete dias para infeção urinária) ou em hospitais com tempos mais prolongados usar uma estratégia baseada em biomarcadores como PCT para suspensão mais precoce de antibióticos.

A COVID-19 GRAVE É UM FATOR DE RISCO PARA INFEÇÃO FÚNGICA?

As infeções virais graves, nomeadamente a gripe, foram previamente associadas a infeções fúngicas. Desde o início da pandemia COVID-19 que o mesmo foi reportado, salientando-se infeção pulmonar por *Aspergillus*, mucormicose e candidemia por várias estirpes de *Candida*²⁹.

Dados de 2022, estimam a ocorrência de infeção por *Aspergillus* associado a COVID-19 (CAPA) em doentes internados em UCI e sob ventilação mecânica invasiva em cerca de 10%, embora com uma grande variabilidade. O diagnóstico de CAPA é frequentemente incerto, não tendo os aspetos radiológicos característicos da aspergilose invasiva associada a neutropenia e sendo necessário recorrer a um elevado índice de suspeição: *galactomann* sérico (GM sérico) e em lavado broncoalveolar (BAL) positivo ou culturas positivas em BAL. Quando a doença se torna angioinvasiva e o GM sérico se torna positivo, os doentes apresentam taxa de mortalidade na casa dos 80%. Por outro lado, também não é incomum poder existir colonização da árvore brônquica sem que isso determine infeção. A distinção entre as duas entidades, CAPA e colonização, é fulcral para diminuir o consumo de antifúngicos.

A mucormicose causada por *Rhizopus spp.* associada a COVID-19 foi particularmente relevante na Índia (até 1,5% dos casos internados em UCI), embora tivessem sido reportados casos em todo o mundo. A presença de diabetes *mellitus* não-controlada, e corticoterapia foram os fatores de risco mais frequentes. Esta entidade, diagnosticada geralmente depois de 10 dias em UCI, quando pulmonar, está associada a elevada mortalidade (80%) e morbidade, e com necessidade de cirurgias deformantes e agressivas quando há envolvimento da rino-orofaringe.

Finalmente, a incidência de candidemia também foi reportada como aumentada nestes doentes, estimando-se ocorrências 2-10 vezes superiores a doentes internados em UCI sem COVID-19. Tal como para as outras infeções fúngicas, também a tempos mais prolongados de internamento em UCI, corticoterapia, tocilizumab, e diabetes *mellitus* não-controlada são fatores de risco relevantes.

Salienta-se, porém, que a colonização da árvore brônquica por espécies de *Candida* é frequente em doentes ventilados, e que a sua deteção isolada não deve ser valorizada como infeção.

Para além dos fatores clássicos associados a infeção fúngica já mencionados, a própria alteração da imunidade subjacente a infeção viral pode promover o crescimento fúngico. Nesse aspeto, alterações como lesão da mucosa induzida pelo vírus, linfopenia ou diminuição de resposta com interferão tipo I também contribuem para o aumento de incidência de infeção fúngica.

BIBLIOGRAFIA

1. Abdulkahil SA, Abe R, Abel L, Absil L, Acker A, Adachi S, et al. COVID-19 symptoms at hospital admission vary with age and sex: results from the ISARIC prospective multinational observational study. *Infection*. 2021;1-17.
2. Pereira RA, Sousa M, Cidade JP, Melo L, Lopes D, Ventura S, et al. O que mudou entre os períodos de pico e de platô durante a primeira onda do SARS-CoV-2? Estudo multicêntrico português em unidades de cuidados intensivos. *Rev Bras Ter Intensiv*. 2022; 34(4):433-42.
3. Reyes LF, Murthy S, Garcia-Gallo E, Irvine M, Merson L, Martin-Loeches I, et al. Clinical characteristics, risk factors and outcomes in patients with severe COVID-19 registered in the International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium WHO clinical characterisation protocol: a prospective, multinational, multicentre, observational study. *Erj Open Res*. 2022;8(1):00552-2021.
4. Vivan MA, Hirakata VN, Arteche MAT, Araujo DM de, Fuchs SC, Fuchs FD. Comparison of Incidence and Prognosis of Myocardial Injury in Patients with COVID-19-Related Respiratory Failure and Other Pulmonary Infections: A Contemporary Cohort Study. *J Clin Med*. 2023;12(19):6403.
5. Movahed SMM, AkhaviZadegan H, Dolatkhani F, Akbarpour S, Nejadghaderi SA, Najafi M, et al. Incidence of acute kidney injury (AKI) and outcomes in COVID-19 patients with and without antiviral medications: A retrospective study. *PLOS ONE*. 2023; 18(10):e0292746.
6. Reyes LF, Murthy S, Garcia-Gallo E, Merson L, Ibáñez-Prada ED, Rello J, et al. Respiratory support in patients with severe COVID-19 in the International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection (ISARIC) COVID-19 study: a prospective, multinational, observational study. *Crit Care*. 2022;26(1):276.
7. Qadir N, Sahetya S, Munshi L, Summers C, Abrams D, Beitler J, et al. An Update on Management of Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024; 209(1):24-36.
8. Taha M, Elahi M, Wahby K, Samavati L. Incidence and risk factors of COVID-19 associated pneumothorax. *PLoS ONE*. 2022;17(8):e0271964.
9. Guérin C, Reigier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159-68.
10. Cornejo RA, Montoya J, Gajardo AIJ, Graf J, Alegría L, Baghetti R, et al. Continuous prolonged prone positioning in COVID-19-related ARDS: a multicenter cohort study from Chile. *Ann Intensiv Care*. 2022;12(1):109.
11. Alhazzani W, Parhar KKS, Weatherald J, Duhailil ZA, Alshahrani M, Al-Fares A, et al. Effect of Awake Prone Positioning on Endotracheal Intubation in Patients With COVID-19 and Acute Respiratory Failure. *JAMA*. 2022;327(21):2104-13.
12. Riera J, Roncon-Albuquerque R, Fuset MP, Alcántara S, Blanco-Schweizer P, Riera J, et al. Increased mortality in patients with COVID-19 receiving extracorporeal respiratory support during the second wave of the pandemic. *Intens Care Med*. 2021;1-4.
13. Lorusso R, Piero MED, Mariani S, Mauro MD, Folliguet T, Taccone FS, et al. In-hospital and 6-month outcomes in patients with COVID-19 supported with extracorporeal membrane oxygenation (EuroECMO-COVID): a multicentre, prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2023;11(2):151-62.
14. Hermann M, Laxar D, Krall C, Hafner C, Herzog O, Kimberger O, et al. Duration of invasive mechanical ventilation prior to extracorporeal membrane oxygenation is not associated with survival in acute respiratory distress syndrome caused by coronavirus disease 2019. *Ann Intensiv Care*. 2022;12(1):6.
15. Gomes AMC, Farias GB, Dias-Silva M, Maia J, Trombetta AC, Godinho-Santos A, et al. SARS-CoV2 pneumonia recovery is linked to expansion of innate lymphoid cells type 2 expressing CCR10. *Eur J Immunol*. 2021;51(12):3194-201.
16. Trombetta AC, Farias GB, Gomes AMC, Godinho-Santos A, Rosmaninho P, Conceição CM, et al. Severe COVID-19 Recovery Is Associated with Timely Acquisition of a Myeloid Cell Immune-Regulatory Phenotype. *Front Immunol*. 2021;12:691725.
17. Serrano MA, Gomes AMC, Fernandes SM. Monitoring of the Forgotten Immune System during Critical Illness—A Narrative Review. *Medicina*. 2022;59(1):61.
18. Group RC, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *New Engl J Med*. 2020;384(8):693-704.
19. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Medicine*. 2020;8(3):267-76.
20. Ghosn L, Assi R, Evrenoglou T, Buckley BS, Henschke N, Probyn K, et al. Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023; 2023(6):CD013881.
21. Arcani R, Correard F, Suchon P, Kaplanski G, Jean R, Cauchois R, et al. Tocilizumab versus anakinra in COVID-19: results from propensity score matching. *Front Immunol*. 2023;14:1185716.
22. Krumbein H, Kümmel LS, Fragkou PC, Thölen C, Hünerbein BL, Reiter R, et al. Respiratory viral co-infections in patients with COVID-19 and associated outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2023;33(1):e2365.
23. Quarg C, Jörres RA, Engelhardt S, Alter P, Budweiser S. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for infection with influenza, SARS-CoV-2 or respiratory syncytial virus in the season 2022/2023 in a large German primary care centre. *Eur J Méd Res*. 2023;28(1):568.
24. Mendoza MA, Motoa G, Raja MA, Frattaroli P, Fernandez A, Anjan S, et al. Difference between SARS-CoV-2, seasonal coronavirus, influenza, and respiratory syncytial virus infection in solid organ transplant recipients. *Transp Infect Dis*. 2023;25(1):e13998.
25. Shah MM, Patel K, Milucky J, Taylor CA, Reingold A, Armistead I, et al. Bacterial and viral infections among adults hospitalized with COVID-19, COVID-NET, 14 states, March 2020–April 2022. *Infl Other Respir Viruses*. 2023;17(3):e13107.
26. Vacheron CH, Lepape A, Savey A, Machut A, Timsit JF, Comparot S, et al. Attributable Mortality of Ventilator-associated Pneumonia Among Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(2):161-9.
27. Vacheron CH, Lepape A, Savey A, Machut A, Timsit JF, Vanhems P, et al. Increased Incidence of Ventilator-Acquired Pneumonia in Coronavirus Disease 2019 Patients: A Multicentric Cohort Study*. *Crit Care Med*. 2022;50(3):449-59.
28. Hessel LM, Speksnijder E, Paternotte N, Huisstede A van, Thijs W, Scheer M, et al. Procalcitonin-Guided Antibiotic Prescription in Patients With COVID-19 A Multicenter Observational Cohort Study. *CHEST*. 2023;164(3):596-605.
29. Hoenigl M, Seidel D, Sprute R, Cunha C, Oliverio M, Goldman GH, et al. COVID-19-associated fungal infections. *Nat Microbiol*. 2022;7(8):1127-40.

Manifestações da *long* COVID

Fillipe Froes

ORIGEM DO TERMO *LONG* COVID

A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou o início da pandemia pelo vírus SARS-CoV-2 a 11 de março de 2020¹ e o seu fim a 5 de maio de 2023². Neste período de 1150 dias foram contabilizados pelas entidades oficiais cerca de 765 milhões de casos e quase 7 milhões de óbitos². Esta contagem baseia-se exclusivamente nos registos oficiais de casos e óbitos confirmados por métodos de diagnóstico, admitindo-se valores muito mais elevados. Na declaração de fim da pandemia, o Diretor-Geral da OMS, Tedros A. Ghebreyesus, admitiu que o número de óbitos «é várias vezes mais elevado – pelo menos 20 milhões»³.

Ao contrário das anteriores pandemias todas pelo vírus *influenza*, tratou-se da primeira vez que um outro vírus foi identificado, da família dos *Coronaviridae*, o SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*).

A doença provocada por este novo vírus respiratório foi denominada de COVID-19 (*Coronavirus Disease 2019*) e logo no início constatou-se que algumas pessoas infetadas, mesmo com formas ligeiras de doença, apresentavam sintomas mais tempo do que seria expectável, por vezes durante vários meses. Foi neste contexto de persistência das queixas que se julga ter surgido o termo *long* COVID, num *hashtag* na rede social Twitter, de 20 de maio de 2020 pela arqueóloga Elisa Perego, do University College London⁴.

Esta origem representa a primeira vez que o nome de uma nova entidade nosológica tem origem nas redes sociais. Posteriormente e em consequência do impacto e da necessidade de uma melhor caracterização desta doença, foi-lhe atribuído o código de diagnóstico U09.9

na *International Classification of Diseases, 10th Revision, Clinical Modification* (ICD-10-CM).

A *long* Covid é um dos maiores legados da pandemia, estima-se que afete milhões de pessoas, e com o fim da pandemia muitos receiam que seja desvalorizado e esquecido.

EVOLUÇÃO DO CONCEITO DE *LONG* COVID

A *long* COVID, a Covid longa, a síndrome da Covid longa, as sequelas pós-agudas da COVID-19 (PostAcute Sequelae of COVID-19 ou PASC) ou a condição Pós-COVID-19 são termos novos, decorrentes da pandemia a SARS-CoV-2, que foram criados para designar uma nova doença, resultante da persistência de queixas após a infeção por SARS-CoV-2. Apesar de ainda não haver uma definição comum, sobretudo na duração dos sintomas, o significado traduz uma incapacidade de retorno ao estado de saúde prévio à infeção pelo vírus pandémico.

Sem uma definição uniforme verificam-se muitas dificuldades e limitações nos diferentes projetos de investigação e, sobretudo, na comparação dos resultados. Nesse contexto, a OMS publicou, a 6 de outubro de 2021, um documento central na consciencialização da nova doença e na uniformização da terminologia e da metodologia de investigação⁵.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido, também tem acompanhado com especial atenção esta nova entidade e na última revisão do documento *COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19*, de novembro de 2022, propôs a seguinte nomenclatura⁶:

Tabela 1. Definições da condição pós-COVID-19, long COVID e PASC

Designação	Definição	Entidade
Condição pós-COVID-19	Condição que ocorre em indivíduos com uma história provável ou confirmada de infeção pelo SARS-CoV-2, geralmente três meses após o início da COVID-19 com sintomas que duram, pelo menos, há dois meses e não podem ser explicados por um diagnóstico alternativo.	OMS ⁵
Long COVID	Termo usado habitualmente para descrever os sinais e sintomas que persistem ou desenvolvem após a COVID-19 agudo. Inclui a COVID-19 sintomático persistente (de quatro a 12 semanas) e a síndrome pós-COVID-19 (> 12 semanas).	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ⁶
Condição pós-COVID-19	A Condição pós-COVID-19 é definida pelo espectro de sintomas que ocorre em pessoas com história provável ou confirmada de infeção por SARS-CoV-2, nos termos da Norma n.º 020/2020 da DGS, habitualmente três meses após início da fase aguda e com, pelo menos, dois meses de duração. Os sintomas podem desenvolver-se durante ou após a infeção aguda por SARS-CoV-2, apresentam impacto na qualidade de vida da pessoa afetada e não são explicados por diagnóstico alternativo.	Direção-Geral da Saúde ⁷
Post-acute Sequelae of SARS CoV-2 (PASC) e Long COVID	As sequelas pós-agudas da infeção por SARS-CoV-2 é um termo usado na comunidade médica e científica que refere sintomas persistentes, recorrentes ou novos ou outros efeitos na saúde que ocorrem após a fase aguda da infeção por SARS-CoV-2. Long COVID é um termo criado pelos pacientes e amplamente definido como sinais, sintomas e condições que persistem ou se desenvolvem após a infeção inicial pelo SARS-CoV-2. Os sinais, sintomas e condições estão presentes por quatro semanas ou mais após a fase inicial da infeção, podem ser multissistémicos e podem apresentar um padrão de remissão e recidiva, além de progredir ou piorar ao longo do tempo, com a possibilidade de eventos graves e potencialmente fatais mesmo meses ou anos após a infeção.	Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ⁸ Department of Health and Human Services em colaboração com o CDC ⁹

- COVID-19 agudo: sinais e sintomas de COVID-19 até quatro semanas;
- COVID-19 sintomático persistente: sinais e sintomas de COVID-19 das quatro semanas até às 12 semanas;
- Síndrome pós-COVID-19: sinais e sintomas que ocorrem durante ou após uma infeção consistente com COVID-19, continuam por mais de 12 semanas e não são explicados por um diagnóstico alternativo.

Segundo esta proposta do NICE, a síndrome pós-COVID-19 apresenta-se habitualmente como um conjunto de sintomas, muitas vezes sobrepostos, que podem variar e mudar ao longo do tempo e podem afetar qualquer sistema do corpo humano. A síndrome pós-COVID-19 pode ser considerada antes das 12 semanas, no diagnóstico diferencial de uma doença subjacente alternativa em avaliação⁶.

Finalmente e, ainda de acordo com o NICE, a expressão *long COVID* seria um termo habitualmente utilizado para descrever os sinais e sintomas que persistem ou desenvolvem após a COVID-19 agudo e que inclui a COVID-19 sintomático persistente (de quatro a 12 semanas) e a síndrome pós-COVID-19 (> 12 semanas)⁶.

DEFINIÇÕES DA LONG COVID

Na tabela 1 seguinte apresentam-se as principais definições da condição pós-COVID-19, da *long COVID* e do PASC. No nosso país, a norma da Direção-Geral da Saúde n.º 002/2022, de 17/03/2022, adota a proposta da OMS e representa a terminologia oficial portuguesa. Devido ao uso generalizado, o termo COVID longa é utilizado como sinónimo da condição pós-COVID-19.

EPIDEMIOLOGIA

Ao longo da pandemia umas das preocupações era determinar o número de pessoas com evolução para *long COVID* e os fatores predisponentes. Com o aparecimento das variantes do SARS-CoV-2, o aumento da cobertura vacinal e a disponibilização de terapêuticas antivirais a incidência da *long COVID* foi variando, o que pode explicar as diferenças entre vários estudos. De qualquer modo, há estudos pivôtais que representam marcos na caracterização da epidemiologia da doença. Em maio de 2022, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC), dos Estados Unidos da América, publicou um estudo realizado entre março de 2020 e novembro de 2021 que documentava que nos adultos sobreviventes à COVID-19, 20% com idade entre os 18 e os 64 anos e 25% com idade ≥ 65 anos apresentavam, pelo menos, uma condição de saúde relacionada com a infecção prévia pelo SARS-CoV-2¹⁰. Noutro estudo na revista *The Lancet*, realizado na Holanda, entre março de 2020 e agosto de 2021 e, que pela primeira vez, incluiu a correção dos sintomas individuais presentes antes da COVID-19 e da dinâmica dos sintomas na população não infetada pelo SARS-CoV-2 durante a pandemia, cerca de 13% (um em oito) dos adultos sobreviventes à COVID apresentaram sintomas compatíveis com a condição pós-COVID-19¹¹.

Com base em estudos posteriores¹², a OMS propôs, em maio de 2023, que cerca de 6% das pessoas com infecção sintomática evoluíram para a condição pós-COVID-19¹³. Este valor significa que dos 764.416.156 casos reportados oficialmente até 5 de maio de 2023, cerca de 46 milhões apresentaram queixas compatíveis com a condição pós-COVID-19. Como estes dados estão subavaliados, a verdadeira dimensão deste problema à escala global permanece desconhecida. Por exemplo, na Europa, onde a capacidade de diagnóstico é globalmente elevada, o Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) estima que cerca de 36 milhões de pessoas (uma em 30) tenham sofrido de *long COVID* nos primeiros três anos da pandemia¹⁴.

ETIOPATOGENIA DA LONG COVID

A *long COVID* é uma doença heterógena com diferentes formas de apresentação e fenótipos. Admite-se que vários mecanismos possam estar envolvidos na patogénese da *long COVID*, contudo não há evidência que permita identificar qual o mecanismo envolvido ou se

vários mecanismos podem coexistir. Admite-se que a forma de expressão pode diferir de acordo com fatores genéticos, tais como, a resposta imunitária, a presença de alergias ou fatores hormonais, e a forma de apresentação da doença, nomeadamente, a variante, o número de infeções prévias, a carga viral, a viremia ou a coinfeção com outros microrganismos. A esta dificuldade acresce a ausência de biomarcadores que facilitem o diagnóstico e a monitorização da doença.

A evidência mostra que a reinfeção potencia o aumento do risco de morte, hospitalização e sequelas em vários órgãos¹⁵, o que realça a importância da prevenção da infeção e da reinfeção.

Na tabela 2 seguinte apresentam-se os principais mecanismos que podem estar implicados na patogénese da *long COVID*.

Vários destes mecanismos podem estar envolvidos no aumento de novas doenças e da morbimortalidade que se verifica após a infeção pelo SARS-CoV-2 ou na *long COVID*. Por exemplo, a destruição de células pancreáticas aumenta o número de casos de diabetes *mellitus*¹⁷ e a disrupção do sistema circulatório, que inclui a disfunção endotelial, aumenta o risco de trombose venosa profunda, embolia pulmonar e eventos hemorrágicos¹⁶. A nível cardíaco verifica-se um aumento significativo do risco de falência cardíaca, disritmias e acidentes vasculares cerebrais¹⁶.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Estão descritos mais de 200 sinais e sintomas associados à *long COVID* em resultado do impacto em múltiplos órgãos¹⁶. Os sintomas podem surgir de novo após a recuperação inicial, persistir, oscilar ou recidivar ao longo do tempo⁵.

Queixas comuns incluem a fadiga, a falta de dar e a disfunção cognitiva, que inclui o *brain fog* (névoa cerebral), com impacto no retorno à vida «normal» pessoal, social e profissional. A reinfeção potencia o aumento do risco de morte, hospitalização e sequelas em vários órgãos¹⁵. As queixas refletem, frequentemente, complexidade, multidisciplinaridade e um doente fragilizado que se sente perdido perante a dificuldade de resposta e a ausência de terapêuticas específicas.

As queixas de saúde mental têm sido mais valorizadas por resultarem quer da infeção quer das medidas preventivas que incluem o isolamento, a diminuição das rotinas e do contato social, o desemprego, a perda de rendimentos, a ansiedade de contrair a doença e o

Tabela 2. Possíveis mecanismos envolvidos na patogênese da long COVID

Mecanismos	Observações
Persistência viral ou de antígenos	Admite-se que o SARS-CoV-2 ou partes virais, nomeadamente antígenos da proteína espícula (spike), possam persistir em reservatórios em tecidos, em santuários, por exemplo, no sistema nervoso central, ou no microbioma intestinal.
Desregulação imunitária	A desregulação imunitária pode favorecer fenómenos de reativação de outros microrganismos, incluindo vírus, como, por exemplo, o vírus Epstein-Barr (EBV) e o herpes vírus humano (HHV).
Disbiose da microbiota	Modificação da composição do microbioma e do viroma intestinal, incluindo a persistência do SARS-CoV-2, com biópsias gastrointestinais a confirmar a presença do vírus nalguns doentes.
Autoimunidade	Autoimunidade e células imunes estimuladas ou ativadas a partir de mimetismo molecular. Estes fenómenos potenciarão fenómenos inflamatórios com, por exemplo, lesão tecidual e/ou disfunção mitocondrial.
Lesões endoteliais e coagulação sanguínea	Lesões de disfunção endotelial com envolvimento de diferentes órgãos e ocorrência de fenómenos de coagulação sanguínea microvascular com capacidade de prejudicar a distribuição de oxigénio.
Sinalização neurológica disfuncional	Sinalização disfuncional no tronco cerebral e/ou do nervo vago.

Adaptado de Davis, et al., 2023¹⁶.

medo de transmitir a doença a familiares e amigos. A OMS defende que os cuidados de saúde mental devem ser um elemento central da resposta e da recuperação da pandemia pelas repercussões individuais e coletivas com impacto social e económico.

Nos doentes com long COVID há um ano, 85% ainda referem queixas e a mais frequente é a fadiga¹⁸. Admite-se que algumas, tais como, as alterações do cheiro e do paladar, a tosse e a diarreia diminuem ao longo do tempo, umas aumentem a frequência, por exemplo, a alopecia, e outras mantêm-se, como o descondicionamento e o stresse pós-traumático¹⁸. As mulheres apresentam maior ativação imunitária do que os homens¹⁸. Estas diferenças traduzem diferentes mecanismos envolvidos.

Na tabela 3 seguinte apresentam-se as principais manifestações e sintomas associados à long COVID e os mecanismos patológicos envolvidos.

IMPACTO SOCIAL E ECONÓMICO

Não existem muitos estudos que permitam caracterizar os custos sociais e económicos da long COVID, mas as estimativas são preocupantes. Apesar de ser mais frequente nos doentes com formas graves de

infecção por SARS-CoV-2, a long COVID tem sido identificada em pessoas com formas ligeiras da infeção e em crianças.

No Reino Unido, o Office for National Statistics estima que 1,9 milhões de habitantes, cerca de 2,9% da população residente, tenham sido afetados, dos quais 1,5 milhões referiram perturbação nas suas atividades e 381.000 uma limitação significativa na capacidade de realizar as atividades diárias¹⁹. A queixa mais comum foi a fadiga, seguida da dificuldade de concentração, dores musculares e falta de ar¹⁹. As pessoas mais afetadas eram de idade ativa, entre os 35 e os 69 anos, maioritariamente do sexo feminino e viviam em áreas mais carenciadas¹⁹.

Em França, a Santé Publique estima que a prevalência da condição pós-COVID-19 seja de 4% na população adulta, o que corresponde a 2,06 milhões de habitantes²⁰. Cerca de 30% das pessoas afetadas referiram um impacto significativo nas atividades diárias. A prevalência foi mais elevada nas mulheres, nas pessoas à procura de emprego e nas que foram hospitalizadas devido à infeção por SARS-CoV-2²⁰.

Nos Estados Unidos da América, e utilizando a definição de PASC, estima-se que a recuperação dos indivíduos afetados no primeiro ano de long COVID

Tabela 3. Principais manifestações e sintomas associados à *long* COVID e os mecanismos patológicos envolvidos

Órgão ou Sistemas	Manifestações e sintomas	Mecanismos patológicos
Pulmão	Tosse Dispneia	Alteração nas trocas gasosas
Coração	Dor torácica Palpitações	Comprometimento da função cardíaca Inflamação miocárdica Síndrome de taquicardia ortostática postural
Vasos sanguíneos	Fadiga	Coagulopatia Trombose venosa profunda Disfunção endotelial Microangiopatia Microcoágulos Embolia pulmonar Acidente vascular cerebral
Sistema neurológico	Alterações cognitivas Fadiga Perturbação do sono Alterações da memória Zumbidos	Disautonomia Encefalomielite miálgica/síndrome da fadiga crónica Neuroinflamação Diminuição do débito sanguíneo cerebral Neuropatia das pequenas fibras
Pâncreas	(alterações laboratoriais)	Lesão pancreática Diabetes <i>mellitus</i>
Sistema gastrointestinal	Dores abdominais Náuseas	Disbiose Persistência viral e reservatórios virais
Rins, baço e fígado	(alterações laboratoriais)	Lesão de órgão
Sistema reprodutor	Disfunção erétil Aumento da gravidade e do número de sintomas pré-menstruais	Diminuição da produção de esperma (lesão dos vasos sanguíneos)
Sistema imunitário	(alterações laboratoriais)	Autoimunidade Síndrome de ativação dos mastócitos

Adaptado de Davis, et al., 2023¹⁶.

seja lenta²¹. É por este motivo que é habitual dizer-se que «*long*» na *long* COVID é mesmo «longa»...

A diminuição do estado de saúde não é a única consequência da *long* COVID. As pessoas afetadas trabalham menos e ganham menos, com redução da força de trabalho e impacto na economia do país²¹. Nos EUA constatou-se que a *long* COVID atingiu desproporcionadamente os prestadores da área de serviços, incluindo cuidados de saúde, serviços sociais e comércio a retalho. A escassez de recursos humanos nestes setores pode ter contribuído para o aumento dos preços e o aumento da inflação²¹. As pessoas afetadas também recorrem mais a cuidados médicos, com aumento das despesas em saúde, bem como a verbas da segurança social ou instituições

similares, com repercussões no indivíduo, famílias e comunidade.

Os custos económicos da *long* COVID reforçam o valor de intervenções abrangentes na prevenção e no tratamento das novas infeções²¹. Bem como na abordagem desta nova doença e na recuperação das pessoas afetadas.

FATORES DE RISCO PARA *LONG* COVID

A identificação dos fatores de risco de evolução para a condição pós-COVID possibilita uma abordagem clínica mais adequada, por exemplo, na prevenção. De referir que a *long* COVID representa a população sobrevivente à COVID-19 e não a totalidade das pessoas infetadas e respetiva epidemiologia.

A *long* COVID foi identificada em todas as variantes, nos adultos e em idade pediátricas e em doentes assintomáticos ou internados em UCI. Em relação às variantes, estima-se que o risco associado à variante Ómicron seja cerca de três a quatro vezes menor do que em relação à estirpe inicial de Wuhan²². Contudo, como a maioria das infeções ocorreu no período de dominância da Ómicron, em termos absolutos a maioria das pessoas desenvolveram *long* COVID após a infeção com esta variante e com a possibilidade de tratar-se de reinfeção.

Numa das maiores meta-análises que incluiu cerca de 860.000 pessoas demonstrou-se que algumas características demográficas, comorbilidades e a gravidade da infeção estão associadas a um maior risco de evolução para *long* COVID. As mulheres, os mais idosos, as pessoas com maior índice de massa corporal, os fumadores, algumas comorbilidades e a hospitalização prévia ou admissão em UCI têm um aumento significativo do risco²³. Já foi sugerido que as hormonas femininas possam perpetuar o estado hiperinflamatório da fase aguda da COVID-19. De igual modo, a obesidade associa-se a um estado metabólico pró-inflamatório que pode facilitar a persistência de sinais e sintomas. O tabagismo tem sido associado a infeções mais graves e à *long* COVID, embora seja incerto se é consequência do tabaco ou das lesões pulmonares associadas. Nas comorbilidades destacaram-se a asma, a DPOC, a diabetes, a cardiopatia isquémica, a ansiedade/depressão e a imunossupressão. Os doentes hospitalizados ou admitidos em UCI apresentaram mais do dobro do risco de evoluir para *long* COVID²³. Nesta meta-análise, a vacinação com duas doses reduziu em 40% o risco de *long* COVID e esta redução ocorreu em indivíduos com outros fatores de risco, tais como idade, obesidade, expandindo os benefícios da vacinação além da prevenção da morbidade e da mortalidade durante a fase aguda.

LONG COVID EM CRIANÇAS

A *long* COVID atinge crianças de todas as idades¹⁶. Num estudo realizado na Suíça entre 2020 e 2021, cerca de 4% das crianças infetadas, com uma idade média de 11 anos, reportaram, pelo menos, um sintoma durante mais de 12 semanas²⁴. Os sintomas mais frequentes foram cansaço, dificuldade de concentração e aumento da necessidade de dormir.

As crianças dos 15 aos 19 anos afetadas com *long* COVID apresentaram maior prevalência de fadiga, dores de cabeça, tonturas, dispneia, dor torácica, diminuição

do apetite, disosmia, disgeusia, dificuldade de concentração, alterações de memória, exaustão mental, exaustão física e alterações do sono em relação a crianças da mesma idade não-afetadas¹⁶.

À semelhança dos adultos, as crianças com *long* COVID referem, igualmente, fadiga, mal-estar pós-exercício, disfunção cognitiva, perdas de memória, intolerância ortostática, dificuldades no sono e falta de ar¹⁶.

Embora raro, as crianças que tiveram COVID-19 apresentam aumento do risco de tromboembolismo pulmonar, miocardite, cardiomiopatia, eventos tromboembólicos venosos, falência renal e diabetes tipo 1²⁶. Bebés nascidos de mães com COVID-19 durante a gravidez têm maior probabilidade de receber um diagnóstico de alteração no neurodesenvolvimento durante o primeiro ano de vida²⁶.

Em centros pediátricos de *long* COVID há adolescentes com queixas consistentes com encefalomielite miálgica/síndrome de fadiga crónica¹⁶.

Todos estes dados confirmam que a *long* COVID é uma realidade em crianças, felizmente numa escala muito menor do que nos adultos, mas que deve merecer, sem qualquer dúvida, toda a nossa atenção.

PREVENÇÃO E TERAPÊUTICA

Não existem medicamentos específicos para a *long* COVID e o desconhecimento dos potenciais mecanismos patogénicos, e a ausência de biomarcadores tem acrescido dificuldades à sua abordagem diagnóstica e terapêutica.

Apesar destes obstáculos, a ciência não parou e na tabela 4 seguinte sumariza-se alguns dos fármacos em estudo como possíveis candidatos terapêuticos, e a respetiva evidência de suporte (adaptado de Davis, et al. 2023¹⁶).

Enquanto se aguarda pelos resultados da investigação, a abordagem atual assenta na avaliação multidisciplinar, no tratamento sintomático, na informação e autogestão da doença, na reabilitação e, em algumas situações, no tratamento dos quadros de ansiedade e depressão. Neste cenário, a prevenção é melhor opção, mais precisamente a dupla prevenção. A prevenção da infeção e a prevenção da gravidade e do risco de progressão para a condição pós-COVID-19.

Em relação à vacinação, um estudo com mais de meio milhão de adultos realizado na Suécia, entre dezembro de 2020 e fevereiro de 2022, revelou uma efetividade contra a *long* COVID de uma, duas e três doses de vacinas de 21%, 59% e 73%, respetivamente²⁷.

Tabela 4. Principais estudos em curso com possíveis candidatos ao tratamento de long COVID e evidência de suporte

Sintomas ou mecanismo biológico	Tratamento	Evidência de suporte
Fadiga	Coenzima Q ₁₀ , D-Ribose	Literatura da ME/CFS
Fadiga, alterações do sono, brain fog	Aripiprazole (baixa dose)	Literatura da ME/CFS
Dor, fadiga, sintomas neurológicos	Naltrexona (baixa dose)	Literatura da ME/CFS e outra
Persistência viral	Nirmatrelvir-ritonavir	Reporte de casos clínicos de long COVID
Persistência viral e reativação de outros vírus (exemplo, EBV, HCMV, VZV)	Valaciclovir, famciclovir, valganciclovir, e outros antivirais	Literatura da ME/CFS
Disfunção endotelial	Sulodexide	Estudo piloto long COVID
Coagulação anormal	Anticoagulantes	Estudo piloto long COVID
Endotélio, microcirculação, marcadores inflamatórios e stresse oxidativo	Pycnogenol	Estudo piloto long COVID
Disfunção cognitiva	Pacing cognitivo e Protocolos de síndrome pós-concussão	Literatura da ME/CFS Literatura de síndrome pós-concussão
Sintomas gastrointestinais	Probióticos	Estudo piloto long COVID
Síndrome da ativação de células mastocíticas (MCAS)	Anti-histamínicos (H ₁ e H ₂), exemplo famotidina	Literatura de MCAS Reporte de casos clínicos de long COVID
Disfunção imunitária	Imunoglobulinas endovenosas	Literatura da ME/CFS
Autoimunidade	BC007	Reporte de caso clínico de long COVID

ME: *myalgic encephalomyelitis*; CFS: *chronic fatigue syndrome*.
Adaptado de Davis, et al., 2023⁶

Em adultos infetados pelo SARS-CoV-2 e, pelo menos, um fator de risco de progressão para doença grave, o nirmatrelvir-ritonavir diminuiu a progressão para long COVID em 26%²⁸. Num estudo com remdesivir documentou-se uma diminuição do risco de long COVID em 36%²⁹.

Devido à hipótese de que a persistência do vírus possa estar associada às queixas na long COVID, há quem refira a possibilidade de utilização de nirmatrelvir-ritonavir durante, pelo menos, 15 dias ou de anticorpos monoclonais de longa duração.

BIBLIOGRAFIA

- Organização das Nações Unidas. Organização Mundial da Saúde declara novo coronavírus uma pandemia. United Nations [cited 2024 Jan 14]. Disponível em: <https://news.un.org/pt/story/2020/03/1706881>
- Organização das Nações Unidas. WHO chief declares end to COVID-19 as a global health emergency. United Nations [cited 2024 Jan 14]. Disponível em: <https://news.un.org/en/story/2023/05/1136367>
- Público. OMS decretou o fim da pandemia de covid-19 como emergência sanitária global. Disponível em: <https://www.publico.pt/2023/05/05/ciencia/noticia/oms-decretou-fim-pandemia-covid19-2048599>
- MacDermott N. I went from regular TV commentator on COVID to long COVID sufferer in just a few months. The Conversation [cited 2024 Jan 13]. Disponível em: https://theconversation.com/i-went-from-regular-tv-commentator-on-covid-to-long-covid-sufferer-in-just-a-few-months-158331?utm_medium=email&utm_ca%E2%80%A6
- World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. WHO [cited 2024 Jan 13]. Disponível em: https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
- National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE [cited 2024 Jan 14]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
- Direção-Geral da Saúde. Norma 002/2022, de 17/03/2022: “COVID-19: Condição pós-COVID-19”. Disponível em: https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2022/03/Norma_002_2022_17032022_pdf-1960kb.pdf

8. Centers for Disease Control and Prevention. Long COVID or Post-COVID Conditions. CDC [cited 2024 Jan 13]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>
9. Department of Health and Human Services. About Long COVID. HHS [cited 2024 Jan 13]. Disponível em: <https://www.covid.gov/be-informed/longcovid/about#term>
10. Bull-Otterson L, Baca S, Saydah S, Boehmer TK, Adjei S, Gray S, et al. Post-COVID Conditions Among Adult COVID-19 Survivors Aged 18–64 and ≥65 Years — United States, March 2020–November 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(21):713-7.
11. Ballering AV, van Zon SKR, Hartman TC, Rosmalen JGM, for the Lifelines Corona Research Initiative. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet.* 2022;400:452-61.
12. Global Burden of Disease Long COVID Collaborators. Estimated Global Proportions of Individuals with Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA.* 2022;328:1604-15.
13. World Health Organization. From Emergency Response to Long-Term COVID-19 Disease Management: Sustaining gains made during the COVID-19 Pandemic. Disponível em: <https://www.who.int/publications/item/WHO-WHE-SPP-2023.1>
14. Institute for Health Metrics and Evaluation. Long COVID is a serious health concern in Europe. Disponível em: <https://www.healthdata.org/news-events/insights-blog/acting-data/long-covid-serious-health-concern-europe>
15. Bowe B, Xie Y, Al-Aly Z. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection. *Nat Med.* 2022;28:2398-405.
16. Davis HE, McCorkel L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21:133-46.
17. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ.* 2021;372:n693.
18. Tran VT, Porcher R, Pane I, Ravaud P. Course of post COVID-19 disease symptoms over time in the ComPaRe long COVID prospective e-cohort. *Nat Commun.* 2022;13:1812.
19. Office for National Statistics. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 30 March 2023. National Statistics [cited 15 Jan 2024]. Disponível em: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalence-of-ongoing-symptoms-following-coronavirus-covid-19-infection-in-the-uk/30march2023>
20. Santé Publique France. COVID long: 2 millions de personnes présentaient une affection post-COVID-19 fin 2022. Santé Publique [cited 2024 Jan 15]. Disponível em: <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2023/covid-long-2-millions-de-personnes-presentaient-une-affection-post-covid-19-fin-2022>
21. Cutler D. The Costs of Long COVID. *JAMA Health Forum.* 2022;3:e221809.
22. Diexer S, Klee B, Gottschick G, Xu C, Borda A, Purschke O, et al. Association between virus variants, vaccination, previous infections, and post-COVID-19 risk. *Int J Infect Dis.* 2023;136:14-21.
23. Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, Debski M, Naing TKP, Garg P, et al. Risk Factors Associated With Post-COVID-19 Condition. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2023;183:566-80.
24. Radtke T, Ulyte A, Puhan MA, Kriemler S. Long-term Symptoms After SARS-CoV-2 Infection in Children and Adolescents. *JAMA.* 2021;326:869-71. doi:10.1001/jama.2021.11880
25. Kompanyets L. Post-COVID-19 symptoms and conditions among children and adolescents – United States, March 1, 2020- January 31, 2022. *MMWR.* 2022;7:993-9.
26. Edlow AG, Castro VM, Shook LL, Kaimal AJ, Perlis RH. Neurodevelopmental outcomes at 1 year in infants of mothers who tested positive for SARS-CoV-2 during pregnancy. *JAMA Netw. Open.* 2022;5:e2215787.
27. Lundberg-Morris L, Leach S, Xu Y, Martikainen J, Santosa A, Gisslén M, et al. Covid-19 vaccine effectiveness against post-covid-19 condition among 589722 individuals in Sweden: population based cohort study. *BMJ.* 2023;383:e076990.
28. Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Association of Treatment With Nirmatrelvir and the Risk of Post-COVID-19 Condition. *JAMA Intern Med.* 2023;183:554.
29. Boglione L, Meli G, Poletti F, Rostagno R, Moglia R, Cantone M, et al. Risk factors and incidence of long-COVID syndrome in hospitalized patients: does remdesivir have a protective effect? *QJM* 2022;114:865-871.

Prevenção da COVID-19

António Diniz

ATUALMENTE, QUE VACINAS CONTRA A COVID-19 DEVEM SER UTILIZADAS E QUAL A SUA VANTAGEM?

Atualmente recomenda-se a utilização das vacinas atualizadas de tecnologia ARN-m (ARN-mensageiro), Comirnaty® (Pfizer BioNTech) e Spikevax® (Moderna) e a vacina de proteína recombinante adjuvada Nuvaxovid® (Novavax)^{1,2}.

As vacinas para prevenção da infeção por *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) visam, sobretudo, prevenir as formas graves de doença, nomeadamente a hospitalização e a letalidade associadas. Para além de manterem a segurança, estas vacinas devem apresentar maior eficácia e/ou efetividade que as anteriormente utilizadas, relativamente às novas variantes em circulação: Omicron_XBB (nomeadamente XBB.1.5) e Omicron_BA.2.86.JN.1, esta última predominante, em Portugal, a partir da semana 44 de 2023, conforme os dados publicados pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA)².

De acordo com estes critérios, foi avaliada a eficácia das referidas vacinas monovalentes (Comirnaty®, Spikevax® e Nuvaxovid®) em relação às vacinas bivalentes adotadas no ano anterior. Os resultados dos estudos de eficácia (clínicos e não clínicos) concluíram existir superioridade dessas vacinas relativamente às estirpes prevalentes na altura da sua realização³. Estes dados levaram à sua inclusão nas recomendações de vacinação para 2023-2024 nos Estados Unidos da América (EUA) e no Reino Unido, entre outros e estão de acordo com a Norma 005/2023 da Direção-Geral da Saúde (DGS) para a campanha de vacinação sazonal contra a COVID-19 no outono-inverno 2023-2024².

Subsequentemente, avaliações preliminares de efetividade, realizadas nos EUA, confirmaram os dados anteriores, inclusive relativamente à nova estirpe BA.2.86.JN1⁴. A avaliação efetuada no Reino Unido, ainda durante o outono, refere que o incremento de efetividade das vacinas monovalentes atualizadas não foi considerado significativo (55,4 vs. 45,4%)⁵.

REFORÇO VACINAL CONTRA A COVID-19: SIM OU NÃO?

Sim, com os dados atualmente disponíveis, recomenda-se efetuar o reforço vacinal, em populações selecionadas, tal como preconizam o European Center for Disease Prevention and Control (ECDC)⁶, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC)⁷ e o Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI)⁸, entre outras entidades de referência. Em Portugal, o esquema primário de vacinação também deve ser completado com o reforço sazonal, para as pessoas com fatores de risco para doença grave².

O reforço vacinal baseia-se, fundamentalmente, em três argumentos sustentados cientificamente:

- A necessidade de proteger as pessoas com maior risco de doença grave;
- A diminuição da eficácia da vacina ao longo do tempo, nomeadamente nos grupos etários mais altos e nas pessoas com imunodepressão, mais evidente após o terceiro mês de administração;
- O aparecimento de novas variantes para as quais a eficácia das vacinas ministradas anteriormente pode ser mais reduzida.

QUAIS AS POPULAÇÕES DE RISCO ELEGÍVEIS PARA VACINAÇÃO CONTRA A COVID-19?

A estratégia de vacinação, em Portugal e no geral, privilegia a proteção das pessoas mais vulneráveis à infeção por SARS-CoV-2, em que o risco de progressão para COVID-19 grave (hospitalização e morte) é mais elevado². Importa, por isso, identificar essas populações.

Em relação à população, em geral, o principal fator de risco para doença grave é a idade. Nos EUA, mais de 81% das mortes por COVID-19 ocorreram em pessoas acima dos 65 anos, estimando-se que o número de óbitos nesse grupo etário seja 97 vezes maior que o número verificado nas pessoas entre 18-29 anos⁹.

O segundo grande grupo de pessoas com risco acrescido para COVID-19 grave, em caso de infeção por SARS-CoV-2, inclui os portadores de patologias subjacentes/comorbilidades ou que apresentam graus variáveis de imunodepressão pela terapêutica dirigida a essas doenças⁹. Nas pessoas adultas, estas patologias, determinantes da sua elegibilidade para vacinação prioritária contra a COVID-19, encontram-se sumarizadas na tabela 1, adaptada da Norma 005/2023² da DGS, que aliás, no essencial, coincide com os documentos do ECDC, CDC e United Kingdom Health Security Agency (UKHSA)¹⁰. A leitura atenta desta norma clarifica as patologias e condições específicas em causa, bem como as condições particulares de aplicação.

Em consequência, a generalidade dos países tem baseado a sua estratégia de vacinação numa dupla perspetiva: idade e patologias/condições de risco subjacentes.

QUAIS OS MECANISMOS DE TRANSMISSÃO DO SARS-COV-2?

Os vírus respiratórios transmitem-se, normalmente, através de três mecanismos fundamentais: através de gotículas de maiores dimensões contendo o vírus quando se tosse, espirra ou respira e se está próximo de outra pessoa; através partículas de menores dimensões que permanecem em suspensão em aerossol e são transmitidas por via aérea a distâncias e por períodos de tempo superiores em relação ao mecanismo anterior; por contacto, em que uma pessoa entra em contacto direto com outra pessoa infetada ou com uma

superfície que foi previamente infetada. Os dois primeiros mecanismos são os mecanismos predominantes na transmissão do SARS-CoV-2. O mecanismo de contacto tem vindo a ser questionado, sendo o resultado dos diversos estudos contraditórios, embora se admita que possa existir essa possibilidade¹¹.

Qualquer um destes mecanismos deve traduzir-se em medidas de saúde pública, destinadas à prevenção da infeção viral. O mecanismo de transmissão através de gotículas de maiores dimensões, considerado por vários investigadores o principal no caso da COVID-19, conduziu, por exemplo, à decisão de distanciamento físico como medida de saúde pública. O valor/distância desse distanciamento (1 ou 2 m) depende das dimensões que se assumem para essas gotículas (> 5 µm, atingindo para alguns 60-100 µm) e o nível da sua concentração.

Para outros autores, o mecanismo de transmissão por via aérea é igualmente importante. Neste caso, as partículas contendo o vírus apresentam-se com menores dimensões (< 5 µm) em aerossóis, são transmitidas por via aérea e inaladas. Independentemente do mecanismo de transmissão envolvido, o risco de infeção é sempre maior em espaços fechados¹². As medidas de saúde pública devem também incluir, por exemplo, a utilização de máscaras faciais que diminuem o risco de infeção em relação à transmissão por gotícula e por aerossóis, e são destinadas a proteger as pessoas próximas e/ou o portador. Estes elementos irão determinar a opção pelo tipo de máscara a utilizar (cirúrgica ou P2)^{13,14}.

O QUE SÃO E QUAIS AS MEDIDAS NÃO-FARMACOLÓGICAS PARA CONTROLO DA COVID-19?

As medidas não-farmacológicas, nas quais se inclui a etiqueta respiratória, são um conjunto de atitudes e intervenções de saúde pública, destinadas a minimizar a transmissão de agentes infecciosos por via aérea, neste caso em particular o SARS-CoV-2. Assumiram importância decisiva no controlo da pandemia no período pré-vacinação, mas algumas delas implicam (e implicaram efetivamente) consequências importantes a nível individual, social e económico, levando a uma avaliação rigorosa do seu custo e benefício, em cada momento da evolução da pandemia. Algumas, nomeadamente a etiqueta respiratória e a utilização de máscaras faciais, mantêm a sua importância não só na prevenção da transmissão da infeção por SARS-CoV-2 mas, também, de outras

Tabela 1. Patologias de risco elegíveis para vacinação contra a COVID-19 (≥ 18 anos)

Grupo nosológico ¹	Patologias de risco (18-59 anos)
Neoplasia maligna ativa	– A fazer ou a aguardar o início de terapêutica antineoplásica sistémica e/ou radioterapia
Transplantação	– Transplantados e candidatos a transplante de progenitores hematopoieticos (alogenico e autólogo) ou de órgão sólido
Imunossupressão	– Imunodeficiências primárias. Asplenia, asplenia congénita. Drepanocitose e síndromes drepanocíticas. Talassemia <i>major</i> . – Pessoas sob terapêutica crónica com medicamentos biológicos ou prednisolona 20 mg/dia ou equivalente. – Doenças inflamatórias/autoimunes sistémicas crónicas associadas a imunossupressão
Infeção por VIH	– Infeção por VIH
Doenças neurológicas	– Com compromisso da função respiratória, da eliminação de secreções ou risco aumentado de aspiração de secreções
Doença mentais	– Esquizofrenia. Outras perturbações psicóticas. Doença bipolar grave.
Doença hepática crónica	– Cirrose hepática. Insuficiência hepática crónica.
Diabetes	– Diabetes
Obesidade	– (IMC ≥ 35 kg/m ²)
Baixo peso	– (IMC ≥ 18,5 kg/m ²)
Doença cardiovascular	– Insuficiência cardíaca. Miocardiopatias. – HTP e Cor pulmonale crónico. – Doença coronária/Enfarte agudo do miocárdio.
Doença renal crónica	– Insuficiência renal em diálise. – Insuficiência renal estágio III/IV/V.
Doença pulmonar crónica	– Doença respiratória crónica sob oxigenoterapia de longa duração ou ventiloterapia – DPOC. Asma grave sob corticoterapia sistémica. – Bronquiectasias. Fibrose quística. – Deficiência em α -1-antitripsina. – Fibrose pulmonar (incluindo doenças do interstício pulmonar e pneumoconioses).
Outras doenças	– Trissomia 21. Doenças lipossomais

A leitura da tabela 1 deve ser completada com a leitura de Centers for Disease Control and Prevention¹.

VIH: vírus da imunodeficiência humana; IMC: índice de massa corporal; HTP: hipertensão pulmonar; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crónica

Adaptado de Norma 00/2023 da DGS.

infecções respiratórias^{15,16}. Na generalidade, estas medidas estão agrupadas em três níveis¹⁷:

- Individual: inclui a lavagem das mãos, a etiqueta respiratória e a utilização de máscaras faciais;
- Ambiental: inclui a limpeza e/ou desinfecção de superfícies e o arejamento e ventilação de espaços interiores;
- Social: abrange o distanciamento físico, as restrições à mobilidade e o confinamento populacional.

EM QUE CONSISTE A «ETIQUETA RESPIRATÓRIA»?

A «etiqueta respiratória» é uma das intervenções não-farmacológicas mais relevantes, destinadas a minimizar a transmissão na comunidade do SARS-CoV-2 e de outros agentes infecciosos por via aérea¹⁵, cuja implementação implica a aplicação das seguintes intervenções e atitudes individuais^{16,17}:

- Usar um lenço de uso único para conter as secreções respiratórias e colocá-lo de seguida no lixo; na ausência de um lenço, cobrir a boca e o nariz ao espirrar ou tossir, com o braço ou antebraço (não usar a mão);
- Lavar as mãos com água e sabão ou higienizá-las com uma solução antisséptica de base alcoólica (SABA), principalmente após o contacto com secreções respiratórias e/ou gotículas;
- Evitar tocar em superfícies de utilização frequente, após contacto das mãos com secreções ou gotículas (por exemplo, portas e puxadores das portas, mesas, balcões, corrimãos), antes de proceder à lavagem das mãos;
- Evitar tocar nos olhos, nariz e boca.

QUE EVIDÊNCIA SUPORTA A UTILIZAÇÃO DE MÁSCARAS FACIAIS?

Em 2021, o ECDC publicou uma primeira revisão da evidência em relação à efetividade da utilização de máscaras faciais na comunidade. Essa revisão inicial referia que existia benefício, embora modesto a moderado. A revisão posterior, efetuada em 2022, confirmava esse benefício¹⁸: refere-se um estudo prospetivo, realizado em 2020, em que a utilização de máscaras P2 por trabalhadores da saúde diminuiu (embora de forma não significativa) a ocorrência de infeção por SARS-CoV-2 e, no Reino Unido, a mudança de utilização de máscaras cirúrgicas para máscaras P3 permitiu reduzir a taxa de transmissão da infeção por SARS-CoV-2 nas enfermarias dedicadas a COVID para valores idênticos aos verificados em enfermarias não-COVID.

Por outro lado, também a Health Security Agency UKHSA - UK Health Security Agency procedeu em 2021 à atualização da avaliação da efetividade do uso de máscaras faciais na transmissão da infeção por SARS-CoV-2 na comunidade¹⁹, concluindo que, na generalidade, essa efetividade é confirmada. Nesta revisão foram incluídos estudos aleatorizados controlados, bem como estudos observacionais.

Finalmente, estudos e meta-análises publicados em 2022 e 2023, reforçam a efetividade da utilização de máscaras faciais, quer na comunidade quer em instituições de saúde²⁰⁻²².

EXISTEM FATORES ASSOCIADOS À CONDIÇÃO PÓS-COVID-19?

A condição pós-COVID-19 (*long COVID* ou COVID longa, em português) refere-se ao conjunto de

sintomas que ocorre em pessoas com história provável ou confirmada de infeção por SARS-CoV-2, habitualmente três meses após início da fase aguda e com, pelo menos, dois meses de duração, não explicáveis por um diagnóstico alternativo e que, frequentemente, apresentam repercussão sobre as atividades da vida diária²³. Sintomas como fadiga, dispneia e alterações cognitivas são frequentes. Pode apresentar atingimento de diversos órgãos e sistemas, com manifestações respiratórias, cardiovasculares, neurocognitivas e psiquiátricas, entre outras menos frequentemente relatadas (endócrinas, gastrintestinais, renais, cutâneas)^{24,25}.

Embora a fisiopatologia destas manifestações permaneça incompletamente esclarecida, parecem ocorrer com maior frequência²⁶:

- Em pessoas não vacinadas;
- Nas formas mais graves de COVID-19 (nomeadamente com internamento hospitalar, sobretudo em cuidados intensivos);
- Nas pessoas com patologia subjacente prévia; e, para alguns autores,
- Nos grupos etários mais elevados (> 50 anos e, sobretudo, > 85 anos); e
- Nas mulheres.

COMO PREVENIR A CONDIÇÃO PÓS-COVID-19?

Com os dados atualmente disponíveis, a melhor forma de prevenir a condição pós-COVID-19 é prevenir a própria infeção por SARS-CoV-2, o que realça, sobretudo, a importância da vacinação contra a COVID-19²⁴.

O efeito preventivo e protetor da vacina manifesta-se ainda em dois outros aspetos²⁷:

- Em caso de infeção por SARS-CoV-2, as pessoas não vacinadas previamente apresentam maior probabilidade de virem a desenvolver condição pós-COVID-19, relativamente às que se encontram previamente vacinadas; e
- Podendo ocorrer episódios de reinfeção por SARS-CoV-2, sabe-se que cada um deles está associado a uma probabilidade cada vez progressivamente maior de poder vir a desencadear manifestações de condição pós-COVID-19²⁵.

Simultaneamente, tem sido estudado o benefício potencial da utilização de outros fármacos na prevenção desta patologia. Contudo, o papel de fármacos como a metformina e, sobretudo, de antivirais administrados para tratamento do episódio de COVID-19 como fatores de proteção relativamente ao surgimento

da condição pós-COVID-19 (por exemplo, molnupiravir ou nirmatrelvir/ritonavir) não tem sido consensual, com resultados contraditórios em vários estudos recentemente publicados^{28,29}.

COVID-19: UMA DOENÇA SAZONAL?

A pergunta faz sentido, pois é um vírus respiratório, partilha com outros vírus respiratórios, como o vírus *influenza*, mecanismos de transmissão análogos, mas, sobretudo, porque a resposta permitirá adequarmos melhor as medidas de saúde pública para controlo e gestão da doença, incluindo a preparação e a administração do programa de vacinação e a gestão dos serviços de saúde³⁰.

Os artigos publicados sobre este tema têm sido vários, com metodologias diferentes, abrangendo períodos diferentes da pandemia e populações diversas e com diferentes fatores de confusão presentes. Embora ainda não existam conclusões definitivas, a maioria dos autores parece concordar que, atualmente, a COVID-19 apresenta características de sazonalidade³¹⁻³³.

Em 2021, numa análise crítica de vários estudos observacionais e epidemiológicos realizados em diferentes continentes, concluiu-se que a atividade viral parece ser sensível, numa relação negativa, à temperatura e, a nível global, à humidade, elementos que sustentam a sazonalidade da infeção³². Estudos posteriores, em 2021 e 2023, realizados na Europa e EUA reforçaram aquela análise, nalguns casos apontando para a existência de um padrão de atividade semelhante ao do vírus *influenza*³¹.

BIBLIOGRAFIA

- Centers for Disease Control and Prevention. Stay Up to Date with COVID-19 Vaccines. 2024. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/stay-up-to-date.html>. Acedido a 11 de março, 2024.
- Direção Geral de Saúde. Campanha de Vacinação Sazonal contra a COVID-19: Outono-Inverno 2023-2024. (2023). Accessed: March 11, 2024. Disponível em: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-0052023-de-13092023.aspx>. Acedido a 11 de março, 2024.
- Link-Gelles R, Ciesla AA, Mak J, Miller JD, Silk BK, Lambrou AS, et al. Early Estimates of Updated 2023–2024 (Monovalent XBB.1.5) COVID-19 Vaccine Effectiveness Against Symptomatic SARS-CoV-2 Infection Attributable to Co-Circulating Omicron Variants Among Immunocompetent Adults — Increasing Community Access to Testing Program, United States, September 2023–January 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2024;73(4):77–83. 10.15585/mmwr.mm7304a2
- US FDA. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee. 2023. Disponível em: <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-june-15-2023-meeting-announcement>. Acedido a 11 de março, 2024.
- UK Health Security Agency. COVID-19 – SARS-CoV-2. In: Immunization against infectious disease: the green book. 2024. Disponível em <https://www.gov.uk/government/collections/immunisation-against-infectious-disease-the-green-book>. Acedido a 11 de março de 2024.
- ECDC. ECDC-EMA statement on updating COVID-19 vaccines composition for new SARS-CoV-2 virus variants. 2023. Disponível em: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-vaccines-composition-variants-statement-ECDC-EMA_0.pdf. Acedido a 11 de março, 2024.
- Regan JJ, Moulia DL, Link-Gelles R, Godfrey M, Mak J, Najdowski M, et al. Use of Updated COVID-19 Vaccines 2023–2024 Formula for Persons Aged ≥6 Months: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, September 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(42):1140–6. 10.15585/mmwr.mm7242e1
- JVCI. JCVI statement on COVID-19 vaccination in spring 2024 and considerations on future COVID-19 vaccination. 2023. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-spring-2024-and-future-vaccination-programmes-jvci-advice-4-december-2023/jvci-statement-on-covid-19-vaccination-in-spring-2024-and-considerations-on-future-covid-19-vaccination-4-december-2023>. Acedido a 11 de março, 2024.
- CDC. COVID-19. Understanding your risk. Medical conditions. 2023. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html#immunocompromised>. Acedido a 11 de março, 2024.
- UKHSA and Department of Health and Social Care. COVID-19: guidance for people aged 12 and over whose immune system means they are at higher risk of serious illness if they become infected with COVID-19. 2023. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-guidance-for-people-whose-immune-system-means-they-are-at-higher-risk>. Acedido a 11 de março, 2024.
- ECDC. COVID-19. Basic facts. How does SARS-CoV-2 spread?. 2023. Disponível em <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/questions-answers/questions-answers-basic-facts>. Acedido a 11 de março, 2024.
- The Lancet Respiratory Medicine: COVID-19 transmission—up in the air. *Lancet Respir Med.* 2020;8(12):1159. 10.1016/S2213-2600(20)30514-2
- Ju JTJ, Boisvert LN, Zuo YY. Face masks against COVID-19: Standards, efficacy, testing and decontamination methods. *Adv Colloid Interface Sci.* 2021;292:102435. 10.1016/j.cis.2021.102435
- Derqui N, Koycheva A, Zhou J, Pillay TD, Crone MA, Hakki S, et al. Risk factors and vectors for SARS-CoV-2 household transmission: a prospective, longitudinal cohort study. *Lancet Microbe.* 2023;4(6):e397–408. 10.1016/S2666-5247(23)00069-1
- ECDC. Guidelines for non-pharmaceutical interventions to reduce the impact of COVID-19 in the EU/EEA and the UK. 2020. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-guidelines-non-pharmaceutical-interventions>. Acedido a 11 de março, 2024.
- DGS. Orientação nº 003/2022. COVID-19: Adequação das Medidas de Saúde Pública. (2022). Disponível em: <https://www.ordemfermeiros.pt/media/27138/orientac-a-o-003-2022-covid-19-adequacao-das-medidas-de-saude-publica-15092022.pdf>. Acedido a 11 de março, 2024.
- Massetti GM, Jackson BR, Brooks JT, Perrine CG, Reott E, Hall AJ, et al. Summary of Guidance for Minimizing the Impact of COVID-19 on Individual Persons, Communities, and Health Care Systems — United States, August 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(33):1057–64. 10.15585/mmwr.mm7133e1
- ECDC. Considerations for the use of face masks in the community in the context of the SARS-CoV-2 Omicron variant of concern. 2022. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/using-face-masks-community-reducing-covid-19-transmission>. Acedido a 11 de março, 2024.
- UK Health Security Agency: COVID-19: the effectiveness of face coverings to reduce transmission. 2023. Disponível em <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/650308435b073800d029ef5/The-effectiveness-of-face-coverings-to-reduce-transmission-of-covid-19-in-community-settings-update-2.pdf>. Acedido a 11 de março, 2024.

20. Andrejko KL, Pry JM, Myers JF, Fukui N, DeGuzman JL, Openshaw J, et al. Effectiveness of Face Mask or Respirator Use in Indoor Public Settings for Prevention of SARS-CoV-2 Infection — California, February–December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71(6):212-6. 10.15585/mmwr.mm7106e1
21. Boulos L, Curran JA, Gallant A, Wong H, Johnson C, Delahunty-Pike A, et al. Effectiveness of face masks for reducing transmission of SARS-CoV-2: a rapid systematic review. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences.* 2023;381(2257):20230133. 10.1098/rsta.2023.0133
22. Cash-Goldwasser S, Reingold AL, Luby SP, Jackson LA, Frieden TR. Masks During Pandemics Caused by Respiratory Pathogens—Evidence and Implications for Action. *JAMA Netw Open.* 2023;6(10):e2339443. 10.1001/jamanetworkopen.2023.39443
23. WHO. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 2021. 2021. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1. Acedido a 11 de março, 2024.
24. CDC. Long COVID or Post-COVID Conditions. 2023. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>. Acedido a 11 de março, 2024.
25. Australian Department of Health and Aged Care. Long Covid and Post-Covid Symptoms. 2023. Disponível em: <https://www.healthdirect.gov.au/covid-19/post-covid-symptoms-long-covid>. Acedido a 11 de março, 2024.
26. ECDC. COVID-19. Facts. Clinical features and sequelae. Post-COVID-19 condition. 2023. Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/infectious-disease-topics/z-disease-list/covid-19/facts/clinical-features-and-sequelae>. Acedido a 11 de março, 2024.
27. Al-Aly Z. Prevention of long COVID: progress and challenges. *Lancet Infect Dis.* 2023;23:776-7. 10.1016/S1473-3099(23)00287-6
28. Xie Y, Choi T, Al-Aly Z. Association of Treatment With Nirmatrelvir and the Risk of Post–COVID-19 Condition. *JAMA Intern Med.* 2023;183:554. 10.1001/jamainternmed.2023.0743
29. Durstenfeld MS, Peluso MJ, Lin F, Peyser ND, Isasi C, Carton TW, et al. Association of nirmatrelvir for acute SARS-CoV-2 infection with subsequent Long COVID symptoms in an observational cohort study. *J Med Virol.* 2024;96. 10.1002/jmv.29333
30. Byun WS, Heo SW, Jo G, Kim JW, Kim S, Lee S, et al. Is coronavirus disease (COVID-19) seasonal? A critical analysis of empirical and epidemiological studies at global and local scales. *Environ Res.* 2021;196:110972. 10.1016/j.envres.2021.110972
31. Hoogeveen MJ, Hoogeveen EK. Comparable seasonal pattern for COVID-19 and flu-like illnesses. *One Health.* 2021;13:100277. 10.1016/j.onehlt.2021.100277
32. Fontal A, Bouma MJ, San-José A, López L, Pascual M, Rodó X. Climatic signatures in the different COVID-19 pandemic waves across both hemispheres. *Nat Comput Sci.* 2021; 1:655-65. 10.1038/s43588-021-00136-6
33. Shamsa EH, Shamsa A, Zhang K. Seasonality of COVID-19 incidence in the United States. *Front Public Health.* 2023;11:10.3389/fpubh.2023.1298593

Terapêutica da COVID-19: antivirais e moduladores da resposta imunitária

Viviane C. Veiga e Andre C. Kalil

INTRODUÇÃO

A pandemia de COVID-19 apresentou grandes desafios na busca de terapias eficazes e seguras na tentativa de redução da morbimortalidade. Moduladores da resposta imunitária têm sido amplamente estudados, para tentar controlar a desregulação de citocinas desencadeada pelo SARS-CoV2. No entanto, a elevação de citocinas inflamatórias também está presente em outras condições clínicas não-relacionadas com a COVID, como a sépsis, a síndrome de dificuldade respiratória aguda, e a resposta à infusão de células T com recetor de antigénio quimérico (CAR-T). O objetivo deste capítulo é rever os principais antivirais e moduladores da resposta imunitária estudados no tratamento da COVID-19¹.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Antivirais e imunomoduladores têm sido estudados no tratamento das infeções por SARS-CoV-2 em vários estágios e até na tentativa de conter a progressão da doença para casos mais graves.

Terapêutica da doença grave

A terapêutica da doença grave deve contemplar os cuidados habituais da Medicina Intensiva, como as profilaxias de eventos trombóticos e úlcera de stresse, gestão adequada da analgo-sedação e *delirium*, controlo hídrico e dieta. Na terapêutica relacionada especificamente ao COVID, são recomendados²⁻³:

- Uso de antivirais, intravenosos e orais;
- Uso de corticosteroides, para doente com necessidade de oxigenoterapia;

- Utilização de inibidores de JAK ou anti-IL6 em pacientes com progressão na gravidade da infeção;
- Uso de profilaxia farmacológica para eventos trombóticos, em pacientes críticos e doses terapêuticas de heparina (preferencialmente de baixo peso molecular), em pacientes não-críticos com insuficiência respiratória ligeira e D-dímeros elevados, desde que não existam contraindicações para a hipocoagulação;
- Não é recomendado o uso de antibioterapia para doentes sem evidência de infeção bacteriana.

Baricitinib

O baricitinib é um inibidor de janus quinase (JAK), que demonstrou redução na inflamação pulmonar, melhoria da sobrevida e redução do tempo até recuperação em pacientes hospitalizados. O estudo duplamente-cego e aleatorizado ACTT-2⁴ comparou a associação de baricitinib e remdesivir com placebo, em 1.033 doentes adultos hospitalizados, demonstrando redução no tempo de recuperação e no *status* clínico nos pacientes que utilizaram a combinação baricitinib e remdesivir, especialmente em doentes que necessitavam de suplementação de oxigénio com cateter de alto fluxo ou ventilação não-invasiva. Subsequentemente, outro estudo duplamente-cego e aleatorizado COV-BARRIER demonstrou uma redução significativa de 43% na mortalidade de doentes hospitalizados por COVID-19 que receberam baricitinib comparado com placebo⁵⁻⁶. Uma publicação posterior da plataforma aberta RECOVERY⁷, que avaliou inúmeros tratamentos possíveis em pacientes internados com COVID-19 no Reino Unido, aleatorizou pacientes no grupo baricitinib associado aos cuidados usuais vs. cuidados usuais em mais de

8.000 pacientes, e teve como objetivo primário a avaliação da mortalidade aos 28 dias. Desta amostra, 95% receberam corticosteroides e 23% tocilizumab, e observou-se uma redução de 13% na mortalidade associada ao uso de baricitinib. Estes dados foram incluídos numa meta-análise com 11.888 pacientes que utilizaram baricitinib ou outro inibidor de JAK, onde foi demonstrada uma redução de 20% na mortalidade relacionada ao uso destas drogas⁷. Mais recentemente, uma nova meta-análise confirmou o benefício de redução da mortalidade com baricitinib em estudos duplamente-cegos com placebo e *open-label*⁶.

As linhas orientadoras atuais da Organização Mundial de Saúde para tratamento da COVID² recomendam o tratamento com baricitinib, em associação com corticosteroides se COVID grave ou crítica. Antagonistas do recetor de IL-6 e baricitinib não devem ser administrados juntos e devem ser considerados como alternativa.

Tocilizumab

Os inibidores dos recetores da interleucina 6 (anti-IL6) são utilizados desde 1994 para tratamento de condições reumatológicas e, mais recentemente, em recetores de células CAR-T. Os primeiros estudos para COVID-19 em pacientes hospitalizados apresentaram resultados divergentes, talvez relacionados com o baixo número de doentes incluídos e não-utilização de corticosteroides⁸⁻¹¹. No entanto, em abril de 2021, o estudo REMAP-CAP¹² aleatorizou 865 pacientes para receber tocilizumab ou sarilumab vs. placebo, sendo que da amostra mais de 80% recebeu corticoterapia e mostrou uma redução significativa da mortalidade. Posteriormente, houve a publicação do estudo RECOVERY¹³, com 4.116 pacientes que estavam hospitalizados, com hipoxia (saturação de oxigénio menor do que 92% ou necessidade de oxigénio) e evidência de inflamação sistémica, sendo aleatorizados para receber tocilizumab associado aos cuidados usuais ou somente cuidados usuais. Os resultados demonstraram redução na mortalidade (risco relativo – 0,85) nos pacientes que receberam tocilizumab e corticoides, mas não houve benefício em doentes que receberam tocilizumab sem corticoides.

Uma meta-análise que incluiu 10.930 pacientes, de 27 estudos com inibidores dos recetores da interleucina-6, corroborou os benefícios na mortalidade destas drogas, com *odds ratio* de 0,86¹⁴. A meta-análise mais recente mostrou que os anti-IL-6 reduziram a morta-

lidade nos estudos *open-label*, mas não houve redução da mortalidade em estudos duplamente-cegos com placebo⁶.

Antivirais

A utilização dos antivirais no tratamento da COVID-19 tem o objetivo de evitar a progressão da doença para casos mais graves, e potencialmente reduzir a duração e severidade dos sintomas. Estudos têm mostrado que o tempo para início do tratamento com os antivirais é fundamental para garantir os melhores resultados¹⁵.

Drogas orais, como o nirmatrelvir-ritonavir e o molnupiravir têm sido estudadas em doentes não-hospitalizados¹⁶⁻¹⁷. Um estudo com 2.246 pacientes comparou nirmatrelvir-ritonavir com placebo e demonstrou uma redução significativa no risco de progressão para COVID severa. Sugere-se que estas drogas só sejam usadas nos primeiros cinco dias de sintomas, em pacientes com alto risco de progressão da doença¹³.

Vários estudos tem avaliado o papel do remdesivir em pacientes com COVID. O ACTT-1 (REF¹⁸), que comparou remdesivir com placebo em 1.062 pacientes, demonstrou um menor tempo para recuperação nos doentes tratados com remdesivir. Diversos estudos aleatorizados foram completados após o ACTT-1 e uma nova meta-análise que utilizou os dados individuais de mais de 10 mil pacientes recentemente demonstrou que o remdesivir reduz significativamente a mortalidade de doentes hospitalizados, independentemente da necessidade de oxigenoterapia¹⁹. Também, comparado com placebo, o uso de remdesivir nos primeiros 7 dias após o início dos sintomas em doentes de alto risco não internados com COVID-19 reduziu em 87% o risco de progressão para admissão hospitalar ou morte no estudo randomizado PINETREE²⁰. Com base nos estudos PINETREE e ACTT-1, o NIH²¹ recomenda a utilização de remdesivir em doentes graves, hospitalizados e em doentes de alto risco, em regime de ambulatório.

Corticoterapia

A corticoterapia foi estudada, com benefícios em pacientes hospitalizados com suplementação de oxigénio. O estudo CODEX²² aleatorizou 350 pacientes sob ventilação mecânica com síndrome de dificuldade respiratória aguda moderada ou grave, comparando dexametasona com cuidados usuais, e mostrou aumento dos dias de vida livres de ventilação mecânica nos

pacientes que utilizaram corticoide. O RECOVERY²³ também avaliou o uso da dexametasona, em mais de 6.000. Os doentes sob oxigenoterapia ou ventilação mecânica tiveram redução da mortalidade, mas nos que não tinham necessidade de oxigenoterapia observou-se um efeito inverso.

Uma meta-análise que avaliou o uso de corticoides em pacientes críticos, comparando com cuidados usuais ou placebo, também demonstrou diminuição da mortalidade nos tratados com corticoide²⁴. Tal como observado com os anti-IL-6, a meta-análise mais recente mostrou que corticoterapia reduziu a mortalidade nos estudos *open-label*, mas não mostrou redução em estudos duplamente-cegos com placebo⁵.

A dexametasona foi o corticoide mais estudado, no entanto, hidrocortisona na dose de 200 mg/dia ou metilprednisolona 40 mg/dia também podem ser utilizados. Não há evidência para o uso de terapia pulsada³.

Outras intervenções

As vacinas têm sido amplamente estudadas e a sua utilização dentro das recomendações nacionais vigentes deve ser promovida. Com a variação de estirpes existentes, é previsível que os esquemas vacinais nacionais tenham de ser ajustados à evolução epidemiológica.

Outras drogas, como interferon α , têm sido estudadas, ainda sem evidências definitivas na literatura²⁵.

O QUE NÃO RESULTA

Inúmeras terapêuticas foram amplamente estudadas, sem evidência de benefício, como hidroxiquina, ivermectina, azitromicina, nitazoxanida e plasma de convalescente, sendo o seu uso contraindicado para doentes nas diversas fases da COVID-19²⁶⁻³¹.

LIÇÕES PARA O FUTURO

A COVID-19 causou uma catástrofe mundial, e também nos deixou legados positivos na ciência, principalmente na capacidade da organização dos grupos de pesquisa para estudos colaborativos, de alta qualidade técnica, que culminaram na descoberta de várias terapias novas. Além disso, ficou explícita a necessidade de conduzir ensaios clínicos com metodologia adequada, para garantia da qualidade da evidência gerada, quer em termos de qualidade quer de segurança.

BIBLIOGRAFIA

1. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1233-44. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5. Epub 2020 Oct 16. PMID: 33075298; PMCID: PMC7567529.
2. Therapeutics and COVID-19: living guideline, 16 September 2022. Geneva: World Health Organization. 2022 (WHO/2019-nCoV/therapeutics/2022.5).
3. Falavigna M, Araujo CLP, Barbosa AN, Belli KC, Colpani V, Dal-Pizzol F, et al. The II Brazilian Guidelines for the pharmacological treatment of patients hospitalized with COVID-19 Joint Guidelines of the Associação Brasileira de Medicina de Emergência, Associação de Medicina Intensiva Brasileira, Associação Médica Brasileira, Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular, Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia and Sociedade Brasileira de Reumatologia. *Crit Care Sci*. 2023;35(3):243-55. doi: 10.5935/2965-2774.20230136-en. PMID: 38133154; PMCID: PMC10734807.
4. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al.; ACTT-2 Study Group Members. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(9):795-807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33306283; PMCID: PMC7745180.
5. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al.; COV-BARRIER Study Group; Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Resp Med*. 2021;9(12):1407-18. PMID: 34480861; PMCID: PMC84090666.
6. Daniel A Sweeney, Suzana M Lobo, Pedro Póvoa, Andre C Kalil; Choosing immunomodulating therapies for the treatment of COVID-19: recommendations based on placebo-controlled trial evidence. *Clin Microbiol Infect*. 2024;S1198-743X(24)00001-6. PID: 38182048.
7. RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis. *Lancet*. 2022;400(10349):359-68. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01109-6. Erratum in: *Lancet*. 2022 Oct 1;400(10358):1102. PMID: 35908569; PMCID: PMC9333998.
8. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al.; RCT-TCZ-COVID-19 Study Group. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):24-31. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6615. PMID: 33080005; PMCID: PMC7577199.
9. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P; CORIMUNO-19 Collaborative Group. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):32-40. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.6820. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2021 Jan 1;181(1):144. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2021 Jul 1;181(7):1021. PMID: 33080017; PMCID: PMC7577198.
10. Stone JH, Frigalet MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al.; BACC Bay Tocilizumab Trial Investigators. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2333-44. doi: 10.1056/NEJMoa2028836. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33085857; PMCID: PMC7646626.
11. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al.; Coalition covid-19 Brazil VI Investigators. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ*. 2021;372:n84. doi: 10.1136/bmj.n84. PMID: 33472855; PMCID: PMC7815251.

12. REMAP-CAP Investigators; Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1491-502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433. Epub 2021 Feb 25. PMID: 33631065; PMCID: PMC7953461.
13. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021;397(10285):1637-45. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0. PMID: 33933206; PMCID: PMC8084355.
14. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins JPT, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2021;326(6):499-518. doi: 10.1001/jama.2021.11330. PMID: 34228774; PMCID: PMC8261689.
15. Keesari PR, Pulakurthi YS, Sheffels E, Balasubramanian P, Chibbar R, Chittajallu S, et al. Efficacy of antiviral therapies for COVID-19: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):107. doi: 10.1186/s12879-022-07068-0. PMID: 35100985; PMCID: PMC8802260.
16. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wise-mandle W, et al.; EPIC-HR Investigators. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2022;386(15):1397-408. doi: 10.1056/NEJMoa2118542. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35172054; PMCID: PMC8908851.
17. Guan Y, Puenpatom A, Johnson MG, Zhang Y, Zhao Y, Surber J, et al. Impact of Molnupiravir Treatment on Patient-Reported COVID-19 Symptoms in the Phase 3 MOVe-OUT Trial: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2023;77(11):1521-30. doi: 10.1093/cid/ciad409. PMID: 37466374; PMCID: PMC10686947.
18. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al.; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-26. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Epub 2020 Oct 8. PMID: 32445440; PMCID: PMC7262788.
19. Amstutz A, Speich B, Mentré F, Rueegg CS, Belhadi D, Assoumou L, et al.; Effects of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2023;11(5):453-64. PMID: 36828006.
20. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med.* 2022;386(4):305-15. doi: 10.1056/NEJ-Moa2116846
21. National Institutes of Healthcare. Disponível em: <https://hr.nih.gov/search?keys=covid19>
22. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al; COALITION COVID-19 Brazil III Investigators. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(13):1307-16. doi: 10.1001/jama.2020.17021. PMID: 32876695; PMCID: PMC7489411.
23. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595.
24. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2020;324(13):1330-41. doi: 10.1001/jama.2020.17023. PMID: 32876694; PMCID: PMC7489434.
25. Liu WD, Hou HA, Li KJ, Qin A, Tsai CY, Sheng WH. Study Protocol of a Randomized Controlled Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Ropeginterferon Alfa-2b in COVID-19 Patients with Comorbidities. *Adv Ther.* 2024;41(2):847-56. doi: 10.1007/s12325-023-02715-7. Epub 2023 Nov 27. PMID: 38010606.
26. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al.; Coalition Covid-19 Brazil I Investigators. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2041-52. doi: 10.1056/NEJMoa2019014. Epub 2020 Jul 23. Erratum in: *N Engl J Med.* 2020 Nov 19;383(21):e119. PMID: 32706953; PMCID: PMC7397242.
27. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2030-40. doi: 10.1056/NEJMoa2022926. Epub 2020 Oct 8. PMID: 33031652; PMCID: PMC7556338.
28. Reis G, Silva EASM, Silva DCM, Thabane L, Milagres AC, Ferreira TS, et al.; TOGETHER Investigators. Effect of Early Treatment with Ivermectin among Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2022;386(18):1721-31. doi: 10.1056/NEJMoa2115869. Epub 2022 Mar 30. PMID: 35353979; PMCID: PMC9006771.
29. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, Corrêa TD, Ferraz LR, Lapa MG, et al.; COALITION COVID-19 Brazil II Investigators. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet.* 2020;396(10256):959-67. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31862-6. Epub 2020 Sep 5. PMID: 32896292; PMCID: PMC7836431.
30. Rocco PRM, Silva PL, Cruz FF, Melo-Junior MAC, Tierno PFGMM, Moura MA, et al.; SARITA-2 investigators. Early use of nitazoxanide in mild COVID-19 disease: randomised, placebo-controlled trial. *Eur Respir J.* 2021;58(1):2003725. doi: 10.1183/13993003.03725-2020. PMID: 33361100; PMCID: PMC7758778.
31. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, et al.; PlasmAr Study Group. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384(7):619-29. doi: 10.1056/NEJMoa2031304. Epub 2020 Nov 24. PMID: 33232588; PMCID: PMC7722692.

