

Fatores prognósticos para pacientes com SARS-Cov2

Prognostic factors for patients with SARS-Cov2

Lucianna Auxi Teixeira Josino da Costa¹, Semíramis Silva Santos¹, Larissa Taumaturgo Baltazar¹, Carolina Scoqui Guimarães², Angelita Maria Stabile², Amanda Salles Margatho^{2*}

RESUMO

Vários medicamentos antiparasitários foram utilizados no tratamento de pacientes diagnosticados com COVID-19, mesmo sem a comprovação de sua eficácia por meio de estudos clínicos robustos. Apesar de todos os avanços atingidos desde o primeiro caso em 2020, ainda se faz necessário compreender o papel prognóstico das características clínicas dos pacientes, assim como o efeito dos tratamentos instituídos no início da pandemia sobre o desfecho da internação. Trata-se de um estudo quantitativo, transversal, observacional e correlacional que foi realizado no período de março a agosto de 2020, período identificado como primeira onda da COVID-19, em um hospital terciário, público, em Fortaleza, Ceará, no nordeste do Brasil. Foram incluídos pacientes que necessitaram de internação e avaliadas variáveis sociodemográficas, clínicas e de tratamento. Este estudo evidenciou que o sintoma diarreia está associado ao desfecho do óbito, enquanto a anosmia está associada com maior chance de sobrevivência. O D-dímero acima do valor de normalidade aumentou em quatro vezes o risco de morte e foi identificado como um preditor do óbito. Dentre os medicamentos analisados, a ivermectina apresentou efeito protetor, reduzindo o risco de morte em 0,254 vezes, por outro lado, a nitazoxanida foi associada ao óbito. Assim, este estudo identificou um perfil prognóstico plausível, reforçando a necessidade premente de dados brasileiros para apropriação do cuidado sempre na direção conjunta de realocação dos subsídios dentro de um cenário público de saúde.

Palavras-chave: SARS-Cov-2; COVID-19; D-dímero; Ivermectina; Diarreia

ABSTRACT

Several antiparasitic drugs have been used in the treatment of patients diagnosed with COVID-19, even without proof of their effectiveness through robust clinical studies. Despite all the advances achieved since the first case in 2020, it is still necessary to understand the prognostic role of the clinical characteristics of patients, as well as the effect of treatments instituted at the beginning of the pandemic on the outcome of hospitalization. This is a quantitative, cross-sectional, observational and correlational study that was carried out from March to August 2020, a period identified as the first wave of COVID-19, in a tertiary public hospital in Fortaleza, Ceará, in the northeast of Brazil. Patients who required hospitalization were included and sociodemographic, clinical and treatment variables were evaluated. This study showed that diarrhea is associated with the outcome of death, while anosmia is associated with a greater chance of survival. A D-dimer above the normal range increased the risk of death by four times and was identified as a predictor of death. Among the drugs analyzed, ivermectin had a protective effect, reducing the risk of death by 0.254 times, on the other hand, nitazoxanide was associated with death. Thus, this study identified a plausible prognostic profile, reinforcing the pressing need for Brazilian data for the appropriation of care, always in the joint direction of reallocating subsidies within a public health scenario.

Keywords: SARS-Cov-2; COVID-19; D-dimer; Ivermectin; Diarrhea.

¹ Hospital Geral de Fortaleza

² Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

*E-mail: amandamargatho@usp.br

INTRODUÇÃO

A doença do coronavírus-2019 (COVID-19) não é somente uma infecção respiratória, podendo evoluir para um difuso processo sistêmico, imunológico, inflamatório e trombogênico, envolvendo vias que se entrelaçam originando sintomas em vários sistemas como febre, tosse seca, astenia, cefaleia, anosmia e em alguns casos, diarreia (WANG et al., 2020).

Apesar da maioria dos casos apresentar-se com quadros leves a moderados e recuperação dentro de duas semanas, situações graves foram vistas em torno de 14% a depender do grupo fenotípico, apresentando choque em decorrência da carga de citocinas, coagulação intravascular disseminada e insuficiência de múltiplos órgãos com evolução para Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) (BASTARD et al., 2020) e morte em 10 dias do início dos sintomas (HUANG et al., 2020).

A pandemia de COVID-19 trouxe para os assistentes clínicos uma situação adversa para tomada de decisões rápidas. Proceder ao reconhecimento da doença com sua diversidade de sintomas, otimizando o tempo de diagnóstico, unindo a clínica com a tecnologia de laboratório, estratificação de risco para reconhecimento precoce de gravidade, utilização completa dos recursos intensivos e finalmente, tratamento acertado e custo-efetivo são os desafios para a comunidade médico-científica nos próximos anos para salvar o maior número de vidas à despeito das modificações genéticas virais existentes e futuras.

A resposta imune contra o SARS-Cov-2 tem sido bastante estudada pela sua alta complexidade e capacidade do vírus de evadir-se de mecanismos de defesa do hospedeiro perpetuando replicação e transmissão virais (KONNO et al., 2020; BURKE et al., 2021).

O sistema imune inato através de citocinas como o fator de necrose tumoral (TNF-alfa) e células dendríticas natural killers é eficaz para realizar o clearance microbiológico não requerendo, na maioria das vezes, sinalização para o sistema imune. É a primeira linha de defesa contra o vírus limitando a entrada viral, sua replicação e liberação, além de ajudar na identificação e remoção de células infectadas e coordenar e acelerar a resposta imune adaptativa (DANDEKAR; PERLMAN, 2005).

A identificação de fatores que possam prever a evolução do quadro clínico e do desfecho da infecção é de suma importância para promover a melhor organização do sistema de saúde em termos de recursos financeiros, humano e espaço físico.

Alguns exemplos de marcadores laboratoriais foram estudados quanto à capacidade de predizer o desfecho do quadro clínico. A procalcitonina é um pró-hormônio secretado por células neuroendócrinas, inicialmente descritas por células pulmonares. Pouco detectável no sangue de adultos saudáveis, porém em pacientes com infecção bacteriana, eleva-se rapidamente. Apesar das altas sensibilidades e especificidades (60-100% e 97-100% respectivamente), indivíduos com o uso de antimicrobianos previamente podem ter um falso negativo, porém há controvérsias, em estudos que demonstraram a descontinuação segura dos antibióticos nos pacientes com PCT baixa (HUNTER et al., 2012).

Proteína C reativa (PCR), é o mais conhecido e o mais utilizado na rotina clínica. Consiste em uma proteína de fase aguda inflamatória sintetizada pelo fígado que aumenta rapidamente nos primeiros momentos de injúria tecidual. Portanto, teria boa correlação com quadros infecciosos, porém não exclusivos destes, podendo encontra-se alterado também em doenças crônicas inflamatórias pela meia-vida longa (PÓVOA et al, 2015).

D-dímero é um produto da degradação da fibrina amplamente reconhecido e utilizado para desordens trombóticas. Valores normais regulam em torno de 0,5 microgramas/ml podendo estar aumentado tanto em situações fisiológicas, gestação e idade, como em patologias infecciosas, por exemplo pneumonias (QUEROL et al., 2004). O D-dímero encontra-se frequentemente elevado nos pacientes com COVID-19 tendo sido associado como um potencial indicador de prognóstico em vários estudos, destacando-se sua solicitação no primeiro dia de admissão hospitalar (ZHANG et al., 2020; YAO et al.,2020).

O progresso vacinal e as medidas não-farmacológicas para a restrição da circulação do vírus tiveram importância fundamental no controle da doença, porém ainda hoje se tem necessidade de opções terapêuticas efetivas em países do low and middle income como o Brasil (LIM et al.,2022). No primeiro ano da pandemia, vários medicamentos antiparasitários foram estudados e utilizados no tratamento de pacientes diagnosticados com COVID-19, mesmo sem a comprovação de sua eficácia por meio de estudos clínicos robustos. Dentre esses medicamentos podemos citar a cloroquina e hidroxicloroquina, ivermectina e nitazoxanida (CALY et al.,2020; WHO, 2022).

Apesar de todos os avanços atingidos desde o primeiro caso de COVID-19 em 2020, ainda se faz necessário compreender o papel prognóstico das características clínicas

dos pacientes, assim como o efeito dos tratamentos experimentais instituídos no início da pandemia sobre o desfecho da internação.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo quantitativo, transversal, observacional e correlacional que foi realizado no período de março a agosto de 2020, período identificado como primeira onda da COVID-19, em um hospital terciário, público, em Fortaleza, Ceará, no nordeste do Brasil, que serve à população do estado e, por sua referência e complexidade, também aos estados vizinhos, em diferentes áreas da saúde. Trata-se de um hospital com 578 leitos e, em relação aos recursos materiais e humanos, contava com 80 respiradores e mais de mil colaboradores, destes, 300 profissionais atuavam na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) adulto.

Os participantes deste estudo foram pacientes com diagnóstico de COVID-19, admitidos em dois setores da instituição. O primeiro foi a Enfermaria COVID-19, que possuía no momento da coleta de dados 50 leitos ativos. O segundo local foi a UTI COVID-19, a qual possuía 78 leitos ativos. Os pacientes admitidos na Enfermaria foram aqueles que apresentaram hipoxemia, porém não atendiam aos critérios de gravidade para admissão em UTI; os pacientes graves admitidos na UTI foram aqueles que apresentavam a evolução mais grave da infecção.

O critério de gravidade para a indicação de admissão na UTI se baseou na presença hipóxia e pelo menos uma das características a seguir: a) Insuficiência respiratória aguda com necessidade de ventilação mecânica invasiva ou ventilação mecânica não invasiva; b) Disfunção orgânica (confusão mental, oligúria, lactato ≥ 2 mmol/L); c) Desconforto respiratório, ou batimento de asas nasais, entre outros; d) Saturação de O₂ < 94% ou PaO₂/FiO₂ < 250 em ar ambiente ou uso de oxigenioterapia; e) Pacientes com instabilidade hemodinâmica ou choque, definidos como hipotensão arterial (PAS < 90 mmHg ou PAM < 65 mmHg) ou sinais de má perfusão orgânica com tempo de enchimento capilar > 3 segundos, com ou sem utilização de vasopressor.

Os critérios de inclusão foram pacientes admitidos na enfermaria e UTI do referido hospital com diagnóstico confirmado de COVID-19 (CID-10 U07.1) por Real-time polymerase chain reaction (RT-PCR), e com saturação de oxigênio periférica (SpO₂) abaixo de 94%, com idade igual ou superior a 18 anos. Os critérios de exclusão foram adultos assintomáticos que internaram por outros diagnósticos e não evoluíram com sinais

de insuficiência respiratória necessitando de oxigênio, pacientes que faleceram com menos de 24h de internação, pacientes com RT-PCR detectáveis como método de rastreio para cirurgias eletivas, pacientes sem qualquer dado laboratorial descrito em prontuário ou dados conflitantes, coleta de plasma após 48h de internação.

A Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) da instituição possuía o número de registro, nome e data da internação hospitalar dos pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19 admitidos na instituição. A partir dessas informações, duas pesquisadoras atuantes na instituição e que faziam parte da equipe da pesquisa coletaram os dados diretamente do prontuário do paciente e inseriram em uma planilha do Excel. Este trabalho é uma ramificação de um projeto intitulado “Análise situacional dos aspectos clínicos, epidemiológicos, radiológicos e laboratoriais da COVID-19 no Hospital Geral de Fortaleza” tendo aprovação do comitê de ética sob os protocolos: CAAE: 33545420.7.0000.5040 e número do parecer 4.097.09. Houve dispensa de Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE).

Dados demográficos, clínicos e laboratoriais foram coletados nos prontuários eletrônicos dos pacientes. Idade, sexo, antecedentes como hipertensão arterial sistêmica, diabetes e obesidade, sinais e sintomas na internação e saturação de oxigênio foram registrados. Detecção pelo RT-PCR para SARS-Cov-2 com data, local de internação (UTI ou enfermarias), desfecho clínico e tratamentos implementados também foram analisados. Os pacientes que foram transferidos foram seguidos por 28 dias.

Os dados clínicos foram analisados com 95% de confiança no software SPSS versão 20.0 para Windows. Foram expressas as frequências absoluta e percentual de cada variável estudada. Foi traçada uma curva ROC para determinar pontos de corte preditivos de óbito das variáveis D-dímero, PCR e fibrinogênio e todas as frequências foram associadas com a positividade para PCR e óbito por meio do teste qui-quadrado de Pearson e com o tempo médio para alta/transferência/óbito por meio da construção de curvas de Kaplan-Meier e do teste de Log-Rank Mantel-Cox. Todas as variáveis foram imputadas em modelo de regressão logística multinomial tendo como desfecho o óbito.

RESULTADOS

Os prontuários de 198 pacientes internados em enfermarias e Unidades de Terapias Intensivas (UTIs) do Hospital Geral de Fortaleza, foram revisados para as seguintes variáveis: sexo, idade, comorbidades pregressas, sinais e sintomas no momento

da internação, desfecho (alta e óbito), prescrição de medicamentos direcionados para COVID-19 (cloroquina e hidroxicloroquina, ivermectiva e nitazoxanida), exame RT-PCR para SARS-Cov-2, Proteína C Reativa (PCR), fibrinogênio e D- Dímero no sangue total.

Das 198 pessoas admitidas no período, 114 (57,6%) eram do sexo masculino, 106 (53,5%) tinham acima de 60 anos e 111 (56,1%) tiveram desfecho para óbito. Cerca de 70% dos pacientes que internaram tinham RT-PCR detectável. Como antecedentes de saúde, observou-se maior frequência de hipertensão arterial (117 pessoas; 60%), seguida pelo diabetes (83 pessoas; 42%) e em terceiro lugar o diagnóstico de obesidade (26 pessoas; 13,2%). As informações referentes às características sociodemográficas são mostradas na Tabela 1.

Tabela 1 – Perfil clínico e de internação em pacientes com infecção por SARS-CoV-2 internados no Hospital Geral de Fortaleza durante o primeiro surto da doença (Março a Agosto de 2020). Fortaleza, Ceará.

	N	%
Sexo		
Feminino	84	42,4
Masculino	114	57,6
Idade		
<60	92	46,5
60+	106	53,5
Tempo para internação no setor		
No mesmo dia	50	25,3
Em 1 dia	76	38,4
Em 2 dias	28	14,1
De 3-14 dias	44	22,2
Óbito		
Não	87	43,9
Sim	111	56,1
Resultado PCR		
Sem registro	24	12,1
Não detectado	54	27,3
Detectado	120	60,6
Co-morbidades		
Hipertensão	117	59,7
Diabetes	84	42,6
Obesidade	26	13,2

Fonte: Costa et al.,2020.

Os pacientes internaram com sintomas diversos, variando de nenhum a nove sintomas por paciente, porém os principais, em ordem decrescente, foram: febre (87,4%); tosse (75,3%); diarreia (73,2%); mialgia (20%); ageusia (9,1%) e anosmia (7%). Cerca de 50% dos pacientes possuíam 3 a 4 sintomas/sinais descritos no prontuário no momento

da internação. Cento e vinte e cinco pacientes (63,1%) tinham o diagnóstico de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) no momento da admissão, necessitando de suporte de oxigênio para manter uma saturação acima de 94%.

Os pacientes tinham desde nenhum medicamento até cinco medicamentos prescritos, observando-se prevalência de ceftriaxona (46%) e azitromicina (72%). A hidroxicloroquina esteve presente em 38% das prescrições. As informações referentes ao perfil sintomatológico e terapêutico dos pacientes estão na Tabela 2.

Tabela 2 – Perfil sintomatológico e terapêutico de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 internados no Hospital Geral de Fortaleza durante o primeiro surto da doença (Março a Agosto de 2020). Fortaleza, Ceará.

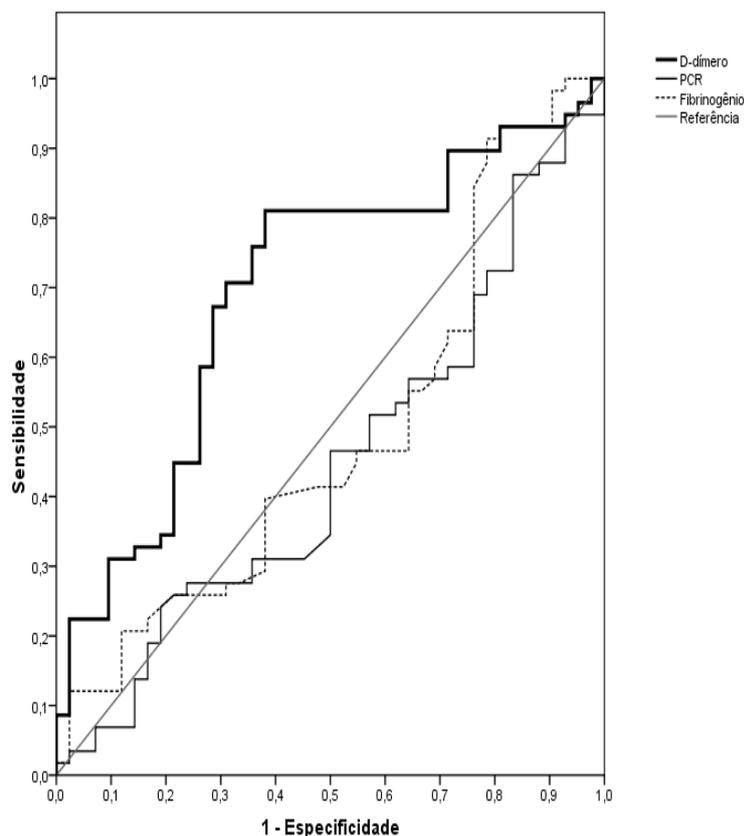
	N	%
Sintomatologia		
SRAG	125	63,1
Tosse	149	75,3
Odinofagia	22	11,1
Febre	173	87,4
Cefaleia	55	27,8
Ageusia	18	9,1
Anosmia	14	7,1
Diarreia	145	73,2
Artralgia	3	1,5
Mialgia	40	20,2
Numero sintomas		
0	3	1,5
1	13	6,6
2	26	13,1
3	52	26,3
4	47	23,7
5	25	12,6
6	19	9,6
7	9	4,5
8	3	1,5
9	1	0,5
Medicações		
Hidroxicloroquina	75	37,9
Ivermectina	56	28,3
Nitazoxanida	9	4,5
Ceftriaxona	92	46,5
Azitromicina	142	71,7
Número medicamentos		
0	35	17,7
1	33	16,7
2	63	31,8
3	55	27,8

4	10	5,1
5	2	1,0

Fonte: Costa et al.,2020.

Neste estudo buscou-se identificar se os exames laboratoriais D- dímero, proteína C reativa e fibrinogênio isoladamente podem ser utilizados como preditores para o óbito. Como resultado, observou-se que o D-dímero expressou uma área sob a curva (AUC) estatisticamente significativa, com um valor de $p=0,001$ ($0,695 \pm 0,054$). A Proteína C Reativa e o fibrinogênio não apresentaram capacidades preditoras significativas com $0,446 \pm 0,058$ e $0,488 \pm 0,06$, respectivamente. O ponto de corte do D-dímero para estratificação foi de 1.600 ng/ml. A curva ROC é mostrada na Figura 1.

Figura 1 – Curva ROC para estimativa de ponto de corte preditor de óbitos em pacientes com infecção por SARS-CoV-2 internados no Hospital Geral de Fortaleza durante primeiro surto da doença (Março a Agosto de 2020)



Fonte: Costa et al.,2020.

Os dados demográficos e antecedentes pessoais como hipertensão, diabetes e obesidade e valor do D-dímero foram relacionados com o desfecho da internação. A Tabela 3 mostra que D-dímero acima de 1600ng/ml ($p<0,001$) é preditor para o óbito.

Tabela 3 – Influência do perfil clínico e de internação sobre o desfecho em pacientes com infecção por SARS-CoV-2 internados no Hospital Geral de Fortaleza durante primeiro surto da doença (Março a Agosto de 2020)

	Óbito		p-valor ^a
	Não	Sim	
Sexo			
Feminino	41 (47.1%)	43 (38.7%)	0,236
Masculino	46 (52.9%)	68 (61.3%)	
Idade			
<60	45 (51.7%)	47 (42.3%)	0,189
60+	42 (48.3%)	64 (57.7%)	
Tempo para internação no			
No mesmo dia	25 (28.7%)	25 (22.5%)	0,736
Em 1 dia	33 (37.9%)	43 (38.7%)	
Em 2 dias	12 (13.8%)	16 (14.4%)	
De 3-14 dias	17 (19.5%)	27 (24.3%)	
Hipertensão			
Não	32 (37.6%)	47 (42.3%)	0,507
Sim	53 (62.4%)	64 (57.7%)	
Diabetes			
Não	49 (57.0%)	64 (57.7%)	0,924
Sim	37 (43.0%)	47 (42.3%)	
Obesidade			
Não	73 (84.9%)	98 (88.3%)	0,484
Sim	13 (15.1%)	13 (11.7%)	
D dimero			
<1.600	38 (52.8%)*	20 (24.4%)	<0,001
>1600	34 (47.2%)*	62 (75.6%)*	

*p<0,05, ^aTeste qui-quadrado (n, %); ^bTeste Log-Rank Mantel-Cox (média±erro padrão da média, IC95%).

Fonte: Costa et al.,2020.

A Tabela 4 mostra que os sintomas que se correlacionaram com o óbito foram diarreia, diretamente proporcional (p=0,030) e anosmia, inversamente proporcional (p=0,032).

Tabela 4 – Influência do perfil sintomatológico de pacientes no desfecho de pacientes com infecção por SARS-CoV-2 internados no Hospital Geral de Fortaleza durante o primeiro surto da doença (Março a Agosto de 2020). Fortaleza, Ceará.

	Óbito		p-valor ^a
	Não	Sim	
Srag			
Não	30 (34.5%)	43 (38.7%)	0,538
Sim	57 (65.5%)	68 (61.3%)	
Tosse			
Não	20 (23.0%)	29 (26.1%)	0,612

Sim	67 (77.0%)	82 (73.9%)	
Odinofagia			
Não	76 (87.4%)	100 (90.1%)	0,544
Sim	11 (12.6%)	11 (9.9%)	
Febre			
Não	7 (8.0%)	18 (16.2%)	0,086
Sim	80 (92.0%)	93 (83.8%)	
Cefaleia			
Não	63 (72.4%)	80 (72.1%)	0,958
Sim	24 (27.6%)	31 (27.9%)	
Ageusia			
Não	76 (87.4%)	104 (93.7%)	0,124
Sim	11 (12.6%)	7 (6.3%)	
Anosmia			
Não	77 (88.5%)	107 (96.4%)*	0,032
Sim	10 (11.5%)*	4 (3.6%)	
Diarreia			
Não	30 (34.5%)*	23 (20.7%)	0,030
Sim	57 (65.5%)	88 (79.3%)*	
Artralgia			
Não	87 (100.0%)	108 (97.3%)	0,122
Sim	0 (0.0%)	3 (2.7%)	
Mialgia			
Não	66 (75.9%)	92 (82.9%)	0,222
Sim	21 (24.1%)	19 (17.1%)	

*p<0,05, ^aTeste qui-quadrado (n, %); ^bTeste Log-Rank Mantel-Cox (média±erro padrão da média, IC95%).

Fonte: Costa et al.,2020.

Ainda em uma análise univariada, observamos os dados do uso de medicamentos “*off label*” como hidroxicoloroquina, ivermectina e nitazoxanida e antibióticos direcionados para provável pneumonia adquirida na comunidade, ceftriaxona e azitromicina com o desfecho de óbito. Nenhum medicamento reduziu a mortalidade, porém o uso de nitazoxanida foi estatisticamente relacionada com a mortalidade (p=0,007).

Tabela 5 – Influência do perfil terapêutico sobre o desfecho em pacientes com infecção por SARS-CoV-2 internados no Hospital Geral de Fortaleza durante o primeiro surto da doença (Março a Agosto de 2020) - Fortaleza, Ceará.

	Óbito		p-Valor ^a
	Não	Sim	
Hidroxicloroquina			
Não	53 (60.9%)	70 (63.1%)	0,758
Sim	34 (39.1%)	41 (36.9%)	
Ivermectina			
Não	57 (65.5%)	85 (76.6%)	0,086

Sim	30 (34.5%)	26 (23.4%)	
Nitazoxanida			
Não	87 (100.0%)*	102 (91.9%)	0,007
Sim	0 (0.0%)	9 (8.1%)*	
Ceftriaxona			
Não	38 (43.7%)	68 (61.3%)*	0,014
Sim	49 (56.3%)*	43 (38.7%)	
Azitromicina			
Não	24 (27.6%)	32 (28.8%)	0,847
Sim	63 (72.4%)	79 (71.2%)	
Resultado PCR			
Não detectado	22 (28.9%)	32 (32.7%)	0,600
Detectado	54 (71.1%)	66 (67.3%)	

*p<0,05, ^aTeste qui-quadrado (n, %); ^bTeste Log-Rank Mantel-Cox (média±erro padrão da média, IC95%).

Fonte: Costa et al.,2020.

A Tabela 6 mostra a análise multivariada dos fatores preditores de óbito nos pacientes internados na primeira onda. Dos fatores vistos como sinais clínicos, comorbidades, exames laboratoriais, dados demográficos e tratamento antiviral e antimicrobiano, dois tiveram destaque. O D-dímero acima da normalidade aumentou em quase 4 vezes o desfecho de morte, independentemente das demais variáveis estudadas e a introdução da ivermectina reduziu o risco de morte em 0,25 vezes.

Tabela 6 – Análise multivariada de fatores preditores de óbito em pacientes com infecção por SARS-CoV-2 internados no Hospital Geral de Fortaleza durante o primeiro surto da doença (Março a Agosto de 2020). Fortaleza, Ceará.

	p-Valor	OR Ajustada	IC95%	
Óbito				
Sexo	0,065	2,50	0,94	6,61
Idade	0,070	2,49	0,93	6,66
Tempo para internação no setor	0,300	2,18	0,50	9,57
Resultado PCR	0,604	1,35	0,43	4,24
Hipertensão	0,305	0,58	0,21	1,64
Diabetes	0,332	0,62	0,23	1,63
Obesidade	0,615	1,48	0,32	6,83
D dímero	*0,008	3,68	1,40	9,68
SRAG	0,228	0,47	0,14	1,60
Tosse	0,794	0,82	0,18	3,66
Odinofagia	0,339	2,07	0,47	9,18
Febre 37.2	0,893	0,87	0,12	6,15
Cefaleia	0,127	0,43	0,15	1,27
Ageusia	0,989	1,31	0,13	13,09

Anosmia	0,990	1,49	0,15	14,92
Diarreia	0,291	1,79	0,61	5,28
Artralgia	1,000	0,82	0,08	8,24
Mialgia	0,460	1,55	0,48	4,97
Hidroxicloroquina	0,692	1,28	0,38	4,25
Ivermectina	*0,022	0,25	0,08	0,82
Nitazoxanida	0,982	0,97	0,10	9,71
Ceftriaxona	0,339	0,57	0,18	1,79
Azitromicina	0,715	1,31	0,31	5,61

*p<0,05, regressão logística multinomial. OR = odds ratio; IC95% = intervalo de confiança 95% da OR ajustada.

Fonte: Costa et al.,2020.

DISCUSSÃO

Este estudo identificou características sociodemográficas, clínicas e do tratamento que estão relacionadas ao desfecho da internação de pacientes diagnosticados com COVID-19. Observou-se predominância de homens e de pessoas com idade superior a 60 anos. Em estudo chinês e norte-americano também foi observada predominância do sexo masculino, porém enquanto os primeiros possuíam uma média de idade entre 49-56 anos, (HUANG *et al.*, 2020; WANG *et al.*,2020), o segundo grupo apresentava uma média de 62 anos (CUMMINGS *et al.*,2020). Dados da região nordeste do país indicaram uma mediana de idade de 47 anos com casos letais para os pacientes acima de 51 anos, com 86% de mortalidade. Diferentemente de nosso estudo, Recife demonstrou uma incidência maior no sexo feminino em uma razão de 0,83:1,0 (MAGALHÃES *et al.*, 2020).

Algumas teorias poderiam explicar a predileção das coronavíroses pelo sexo masculino, dentre elas a hipótese protetora dos hormônios estrogênicos (CHANNAPPANAVAR *et al.*, 2017) e a genética ligada ao cromossomo X predispondo a uma capacidade aumentada de produção de anticorpos e células CD4, uma boa correlação na deflagração dos *Toll like Receptors* (TLR) para produção de Interferon Gama e baixa produção de citocinas pró-inflamatórias como IL-6 (CONTI *et al.*,2020).

A mortalidade geral em nosso estudo foi de 56,1% independente da faixa etária e gravidade, sendo um índice considerado alto se comparado com pacientes chineses 11-34% (WANG *et al.*,2020; HUANG *et al.*,2020;), idosos italianos com quadros leves com 36%, podendo chegar a 63% de mortalidade em casos graves (GRASSELLI *et al.*,2020). Dados do maior estudo brasileiro sobre epidemiologia que avaliou 73,649 prontuários do

sistema SIVEP-Gripe, demonstrou que 65% dos internados estavam acima dos 50 anos, com média de 59 anos e 57,5%, do sexo masculino apresentando uma maior mortalidade neste grupo (SOUZA *et al.*,2020).

Numerosas mudanças no sistema imunológico acontecem no envelhecimento como imunossenescência com perda da capacidade de resposta aos agressores (físicos, químicos e psicológicos), incapacidade de reparo nos telômeros (CUI *et al.*, 2012), ativação de oncogenes (KIRKWOOD e AUSTAD,2000), redução de células T *naive* e clonal de linfócitos CD8 citotóxicos (TORRES *et al.*, 2011) e por fim, perda da regulação por funções hormonais (SHAW *et al.*, 2011), tudo isso concorrendo para maior risco de óbito frente a doenças.

As três comorbidades mais descritas em nossos estudos foram: hipertensão arterial sistêmica (60%), diabetes mellitus não-insulino dependente (42%) e obesidade em (13,2%) e não tiveram correlação com o óbito. Outros estudos também mostraram dados semelhantes com hipertensão arterial em primeiro lugar sendo diabetes e obesidade também descritas (SOUZA *et al.*,2020).

A predileção da mortalidade pelos pacientes com comorbidades é vista desde as primeiras coronavíroses (BADAWI; RYOO, 2016) até a atual pandemia, em cerca de 30-50% (CHEN *et al.*,2020a; HUANG *et al.*, 2020), o que poderá ser explicado pelo Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) atuando em células epiteliais de órgãos e endotélio ajudando a regular a pressão arterial e a organizar os líquidos corporais e em condições anormais causa estímulo de produção de radicais livres e substâncias pró-inflamatórias resultando em hipertensão arterial e remodelamento de cardiomiócitos e endotélio (LOPES *et al.*,2020). Outras hipóteses são as modificações moleculares presentes em pacientes com doenças circulatórias ampliadas pela COVID-19 e por último, ativação de genes comuns em ambas as patologias (KUMAR,2020). Isto incluiria também os pacientes diabéticos e com Síndrome Metabólica, pois além da alteração do SRAA, os mesmos cursam com aumento do plasminogênio, das proteínas furinas, processos pró-inflamatórios com danos na imunidade inata reduzindo ação de células dendríticas, fagocitose e quimiotaxia (MA e HOLT, 2020), mudanças na fosforilação do receptor insulínico em serina quinase ao invés de tirosina quinase modificando seu sítio de ligação, aumentando o risco de infecção pelo SARS-Cov-2 (COUTARD *et al.*, 2020).

A apresentação do paciente com SRAG foi vista em estudos brasileiros, variando de 54%-68% dos casos (SOUZA *et al.*,2020). Cinquenta por cento dos pacientes do

presente estudo tinham 3 ou 4 sintomas/sinais contrastando com a variação de 2,6-10% dos pacientes chineses (HUANG *et al.*,2020; WANG *et al.*, 2020). Nos Estados Unidos, 74% dos casos demonstravam gravidade pulmonar e 12% tinham diarreia (CUMMINGS *et al.*,2020). Orientações dos órgãos responsáveis para permanecer em suas residências no início da pandemia e a própria inexistência de sinais preditores de gravidade pelo ineditismo da doença podem ter contribuído para a frequência alta de SRAG no presente estudo.

A prevalência da diarreia conjuntamente com outros sintomas na COVID-19 foi de 34%, estando relacionada ao aumento do tempo de internação, mas sem diferença na mortalidade em determinado estudo na Ásia (PAN *et al.*, 2020). Sabidamente há razões pelas quais o SARS-COV-2 causa lesão gastrointestinal somadas às alterações respiratórias: 1. Invasão das células causando lesão tissular hepática por *upregulation* da expressão dos ACE2s nos hepatócitos; 2. Lesões líticas virais à mucosa gástrica; 3. Alteração na microbiota intestinal; 4. O intestino é o maior órgão imune do corpo, mudanças na conformação do mesmo podem afetar o trato respiratório como reflexos de uma estrutura comum chamado “eixo intestino-pulmão” (XIE *et al.*,2020; GUAN *et al.*, 2020). Destaca-se que a diarreia foi o sintoma que se correlacionou com o óbito em nossos achados.

Neste estudo, ageusia e anosmia apareceram em 9 e 7% dos pacientes, respectivamente, e a anosmia foi um fator protetor ao óbito impactando também no seu tempo de permanência no hospital. São sintomas relacionados com alterações neurológicas agudas e crônicas da COVID-19 (MANOLIS *et al.*,2021) e a OMS reconheceu a disfunção olfatória como sintoma de COVID-19 em Maio de 2020 (WHO,2020). A prevalência de anosmia variou bastante entre 5-66% dos casos (MAO *et al.*,2020) com um menor tempo de internação (FOSTER *et al.*,2020), descrita como preditor diagnóstico (JOFFILY *et al.*,2020) e prognóstico (MENDONÇA *et al.*,2020; YAN *et al.*, 2020), podendo ser o sintoma inicial da COVID-19 (LECHIEN *et al.*,2020) e até mesmo seu único sintoma (PANUGANTI *et al.*,2020). Contudo, os relatos divergem em relação ao encontro de anosmia e gravidade da COVID-19, não mostrando associação entre elas (HOPKINS *et al.*, 2020). É possível que o SARS-Cov-2 atue nos receptores do olfato e paladar (SPETH *et al.*,2020) existindo uma hiperresponsividade do subepitélio e da microcirculação, alteração citopática direta dos quimiorreceptores nasais que aumentariam a exudação do plasma originando congestão nasal. Pacientes com estes

sintomas apresentariam maior competência imunológica, com uma grande chance de contenção do vírus na mucosa respiratória superior por um aumento grande de citocinas locais (MENDONÇA *et al.*,2020). Outra suposição é que pacientes com anosmia cursem com menos leucopenia e com maior grau de albumina sugerindo uma melhor defesa para COVID-19 (FOSTER *et al.*,2020).

Nos pacientes que evoluem para insuficiência respiratória pela COVID-19 o acometimento de fenômenos tromboembólicos é um dos principais fatores para óbito com aumento do D-dímero (STAWICKI *et al.*,2020), sua relação com o prognóstico (TANG *et al.*,2020c; WANG *et al.*, 2020) e sua não responsividade ao tratamento convencional anti-trombótico (HELMS *et al.*, 2020). Contudo, existem limitações na avaliação deste marcador usado sozinho pois o mesmo é inespecífico, aparecendo também em quadros sépticos graves, não sendo neste caso relacionado ao prognóstico (TANG *et al.*,2020).

A hidroxicloroquina (HCQ) e cloroquina têm atividades *in vitro* contra o SARS-Cov-2 provavelmente por bloqueio da entrada do SARS por glicosilação dos receptores de ACE2, bloqueia a saída de material genético dos Ribossomos por aumento de Ph e efeito anti-inflamatório *in vivo* (LIU *et al.*,2020b). No início da pandemia estudos com sérias incoerências metodológicas surgiram em defesa desta droga (GRAUTRET *et al.*, 2020), porém com novos estudos, a hidroxicloroquina não se mostrou eficaz ainda aumentando a mortalidade pelos seus efeitos colaterais sendo muitas vezes interrompida a análise (CHEN *et al.*, 2020b; TANG *et al.*,2020).

Em 2021 a revisão da Cochrane definitivamente concluiu que a hidroxicloroquina não tem benefício clínico no tratamento de pessoas hospitalizadas graves com risco de morte pela COVID-19 agudamente (SINGH *et al.*, 2021), porém o uso da cloroquina e hidroxicloroquina como potencial contra a formação de trombos em doenças crônicas auto-ímmunes e redução de anticorpos anticardiolipina é reportado (MISRA *et al.*, 2020; KRAVVARITI *et al.*,2020). Atuaria como imunomodulador das atividades dos lisossomos; autofagia em células dendríticas; modula sinalização de vias como Toll like receptor; metabolismo do ácido aracdônico e fosfolipase A2 plaquetárias, produção de óxido nítrico pelas células endoteliais, regula produção de citocinas pelos linfócitos T e interfere em fatores transcripcionais (SCHREZENMEIER; DORNER, 2020;). Estas funções poderiam reduzir o aparecimento de disfunções graves tromboembólicas na COVID-19 que levariam por si só a insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas, resultando em alto riscos para óbito (ZHU *et al.*,2019; HUANG *et al.*, 2020).

Assim como a hidroxicloroquina, estudos *in vitro* demonstraram efeitos inibitórios da ivermectina contra o SARS-Cov-2 com redução em 93% de seu material genético em 24h e 99% em 48h (CALY *et al.*, 2020). Em modelos farmacocinéticos populacionais verificando a concentração plasmática pulmonar, além de demonstrar a inexistência da droga no sítio de observação mesmo com aumento de dose de 400mcg/kg por via oral, a droga ainda aumentou os efeitos colaterais em pacientes (SCHMITH *et al.*, 2020). Apesar de alguns estudos iniciais salientarem a eficácia da ivermectina na prevenção e tratamento da COVID-19 (BRYANT *et al.*, 2021) estes carecem de uma metodologia mais elaborada (GAREGNANI *et al.*, 2021). Já estudos randomizados não encontraram modificações estatísticas na resolução dos sintomas, na taxa da internação e na progressão para gravidade com o uso da ivermectina (LOPEZ-MEDINA *et al.*, 2021). Revisão da Cochrane não mostrou evidência clínica do seu uso para prevenção ou tratamento para pacientes com COVID-19 (POPP *et al.*, 2021) e o uso da droga atualmente é restrito, pela OMS, a ensaios clínicos e em pacientes com sintomas leves (WHO, 2021).

Neste estudo, a ivermectina demonstrou proteção ao óbito. A literatura traz dados que demonstraram melhora em 63% dos casos em tratamento inicial reforçando talvez processos anti-trombogênicos gerais uma vez que a ivermectina age inibindo a STAT-2, uma via pró-coagulação (ZAIDI; DEHGANI-MOBARAKI, 2021). Futuros estudos correlacionando estes achados devem ser realizados. Possivelmente a via inalatória possa reduzir os efeitos colaterais demonstrados pela via oral. A concentração tecidual alveolar foi adequada com pó liofilizado e ainda reduziu níveis de IL-6 e TNF-alfa com melhora da histologia pulmonar (MANSOUR *et al.*, 2021).

Além da diarreia, o uso da nitazoxanida foi fator preditor do óbito neste estudo. A nitazoxanida tem despertado interesse na comunidade científica recentemente por agir como potente droga antiviral por múltiplos mecanismos, tanto na atuação direta no hospedeiro na via de sinalização de interferon quanto diretamente nas vias de replicação de RNA/DNA e expressão de proteínas virais bem como inibindo também o mecanismo de evasão imune (ROSSIGNOL *et al.*, 2014). A nitazoxanida tem sido utilizada para tratamento de Influenza (HAFFIZULA *et al.*, 2014), MERS-Cov (ROSSIGNOL *et al.*, 2016) e casos de COVID-19 leves à moderadas demonstrando limitação da carga viral (ROCCO *et al.*, 2021; ZHANG *et al.*, 2021) e redução de D-dímero, IL-6 e TNF-alfa sem elevar os efeitos colaterais ou impactar o óbito em ambos os estudos (BLUM *et al.*, 2021).

Apesar da mesma ser relatada segura em doses maiores que 1000 mg ao dia (BOBROWSY *et al.*,2021) não sabemos como a droga se comportaria frente à pacientes graves internados com múltiplas disfunções e com base em nossos achados sugerimos evitar a administração de nitazoxanida para pacientes com quadros diarreicos associados a quadros respiratórios.

CONCLUSÃO

Este estudo evidenciou que o sintoma diarreia está associado ao desfecho do óbito, enquanto a anosmia está associada com maior chance de sobrevivência. O D-dímero acima do valor de normalidade aumentou em quatro vezes o risco de morte e foi identificado como um preditor do óbito. Dentre os medicamentos analisados, a ivermectina apresentou efeito protetor, reduzindo o risco de morte em 0,254 vezes, por outro lado, a nitazoxanida foi associada ao óbito. Assim, este estudo identificou um perfil prognóstico plausível, reforçando a necessidade premente de dados brasileiros para apropriação do cuidado sempre na direção conjunta de realocação dos subsídios dentro de um cenário público de saúde.

REFERÊNCIAS

- BADAWI, A; RYOO, S. G; *et al.* Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. **Int J Infect Dis.**, v. 49, p. 129–133, 2016.
- BASTARD, P. *et al.* Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. **Science**, v. 370, n. 6515, p. eabd4585, 2020.
- BLUM, V. F *et al.* Nitazoxanide superiority to placebo to treat moderate COVID-19 – A Pilot prove of concept randomized double-blind clinical trial. **E Clinical Medicine**, v. 37, p. 100981, 2021.
- BRYANT, A; LAWRIE, T. A; DOWSWELL, T; *et al.* Ivermectin for prevention and treatment of COVID-19 infection: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis to inform clinical guidelines. **Am J Ther.**, v. 28, n. 4, p. e434-e460, 2021.
- BURKE, James M. *et al.* SARS-CoV-2 infection triggers widespread host mRNA decay leading to an mRNA export block. **Rna**, v. 27, n. 11, p. 1318-1329, 2021.
- CALY L; DRUCE, J.D; CATTON, M. G; *et al.* The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. **Antiviral Res.**, v. 178, p. 104787, 2020.
- CHANNAPPANAVAR, R; FETT, C; MACK, M; *et al.* Sex-based differences in susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. **J Immunol**, v. 98, p. 4046–4053, 2017.
- CHEN, J; LIU, D; LIU, L; *et al.* A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). **J Zhejiang Univ (MedSci)**, v. 49, n. 2, 2020a.
- CHEN, X; HU, W; LING, J; *et al.* Hypertension and Diabetes Delay the Viral Clearance in COVID-19 Patients. **medRxiv**, v. 1, 2020b.
- CONTI, P.; YOUNES, A. Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. **J Biol Regul Homeost Agents**, v. 34, n. 2, p. 339-343, 2020.
- COUTARD, B. *et al.* A glicoproteína spike do novo coronavírus 2019-nCoV contém um local de clivagem semelhante à furina ausente no CoV do mesmo clado. **Pesquisa antiviral**, v. 176, p. 104742, 2020.
- CUI, Pendurar; KONG, Yahui; ZHANG, Hong. Estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e envelhecimento. **Journal of Signal Transduction**, v. 2012, 2012.
- CUMMINGS, M. J; BALDWIN, M. R; ABRAMS, M. R; *et al.* Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. **Lancet.**, v. 395, n. 10239, p. 1763–70, 2020.
- DANDEKAR, A. A; PERLMAN, S. Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. **Nat Rev Immunol**, v. 5, p. 917–927, 2005.
- FOSTER, K. J; JAUREGUI, E; TAJUDEEN, B; *et al.* Smell loss is a prognostic factor for lower severity of coronavirus disease 2019 Letter / **Ann Allergy Asthma Immunol.**, v. 125, p. 475-494, 2020.

GAREGNANI, L. I; MADRID, E; MEZA, N; *et al.* Misleading clinical evidence and systematic reviews on ivermectin for COVID-19. **BMJ Evid Based Med.**, v. 23, 2021.

GRASSELLI, G; ZANGRULLO, A.; ZANELLA, A; *et al.* For the COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. **JAMA**, v. 1, 2020.

GUAN, W-J; NI, Z-Y; HU, Y; *et al.* Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **N Engl J Med**, p. 1–13, 2020.

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

HOPKINS, C.; VAIRA, L. A.; DE RIU, G.. Self-reported olfactory loss in COVID-19: is it really a favorable prognostic factor?. In: **International forum of allergy & rhinology**. Wiley-Blackwell, 2020.

HUANG, C; WANG, Y; LI, X; *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**, v. 395, p. 497–506, 2020.

HUNTER, J. D. Pneumonia associada à ventilação mecânica. **Bmj**, v. 344, 2012.

JOFFILY, L; UNGIEROWICZ, A; DAVIS, A. G; *et al.* The close relationship between sudden loss of smell and COVID-19. **Braz J Otorhinolaryngol.**, v. 86, p. 632-638, 2020.

KIRKWOOD, T. B. L; AUSTAD, S. N; *et al.* Review article. Why do we age? **Nature**, p. 408, p. 233-238, 2000.

KONNO, Y. SARS-CoV-2 ORF3b is a potent interferon antagonist whose activity is increased by a naturally occurring elongation variant. **Cell Rep**, v. 32, p. 108185, 2020.

KRAVVARITI, E. The effect of hydroxychloroquin on thrombosis prevention and antiphospholipid antibody levels and primary antiphospholipid syndrome: A Pilot open label randomized prospective study. **Autoimmunity Reviews**, v. 19, n. 4, 2020.

KUMAR, S. *et al.* Impacto econômico social do surto de COVID-19 na Índia. **International Journal of Pervasive Computing and Communications**, 2020.

LECHIEN, J. R. *et al.* Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. **European Archives of Oto-rhino-laryngology**, v. 277, n. 8, p. 2251-2261, 2020.

LIM, L. C. R; HOR, C. P; TAI, K. H; *et al.* Efficacy of Ivermectin Treatment on Disease Progression Among Adults With Mild to Moderate COVID-19 and Comorbidities The I-TECH Randomized Clinical Trial. **JAMA Intern Med.**, v. 1, 2022.

LOPEZ-MEDINA, E. L; PEZ, P; HURTADO, I.C; *et al.* Effect of ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19: a randomized clinical trial. **JAMA**, v. 325, n. 14, p. 1426-1435, 2021

MA, R. C. W; HOLT, R.I. G. COVID-19 and diabetes. **Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association**, v. 32242990, 2020.

- MAGALHÃES, J. J. F; MENDES, R. P. G; SILVA, C. T. A. Epidemiological and clinical characteristics of the first 557 successive patients with COVID-19 in Pernambuco state, Northeast Brazil. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 38101884, p. 2-8, 2020.
- MANOLIS, A. S. et al. COVID-19 infection: viral macro-and micro-vascular coagulopathy and thromboembolism/prophylactic and therapeutic management. **Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics**, v. 26, n. 1, p. 12-24, 2021.
- MANSOUR, S. M . Safety of inhaled ivermectin as a repurposed direct drug for treatment of COVID-19: A preclinical tolerance study. **International Immunopharmacology**, v. 99, 2021.
- MAO, L; WANG, M; CHEN, S; *et al.* Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. **JAMA Neurol**, v. 77, p. 683-690, 2020.
- MENDONÇA, A; MENDES NETO, C. A;SUZUKI, F.A: *et al.* Olfactory dysfunction in COVID-19: a marker of good prognosis? **Braz J Otorhinolaryngol.**, v. 20, 2020.
- MISRA, D.P; GASPARIAN, A. Y; ZIMBA, O; *et al.* Benefits and adverse effects of hydroxychloroquine, methotrexate and colchicine: Searching for repurposable drug candidates. **Rheumatol. Int.**, v. 40, p. 1741–1751, 2020.
- PAN, Shan L.; ZHANG, Sixuan. Do combate à pandemia de COVID-19 ao enfrentamento das metas de desenvolvimento sustentável: uma oportunidade para pesquisa responsável em sistemas de informação. **International Journal of Information Management** , v. 55, p. 102196, 2020.
- PANUGANTI, B. A. et al. <? covid19?> Predicting COVID-19 Incidence Using Anosmia and Other COVID-19 Symptomatology: Preliminary Analysis Using Google and Twitter. **Otolaryngology–Head and Neck Surgery**, v. 163, n. 3, p. 491-497, 2020.
- POPP, M; STEGEMMAN, M; METZENDORF, M; *et al.* Ivermectin for preventing and treating COVID-19. **Cochrane Database Syst Rev.**, v. 7, n. 7, p. 015017, 2021.
- PÓVOA, Ângela Cristiane Santos; NAKAMURA, Wilson Toshiro. Relevância da estrutura de dívida para os determinantes da estrutura de capital: um estudo com dados em painel. **Revista Contemporânea de Contabilidade** , v. 12, n. 25, pág. 3-25, 2015.
- QUEROL-RIBELLES, R. M; TENIAS, J. M; QUEROL-BORRAS, J.M; *et al.* Plasma d dimer levels correlate with outcomes in patients with community-acquired pneumonia. **Chest.**, v. 126, p. 1087–1092, 2004.
- ROCCO, P. R. M, Early use of nitazoxanide in mild COVID-19 disease: randomised,placebo-controlled trial. **The european respiratory journal**, v. 58, n. 1, 2021.
- ROSSIGNOL, J. F. Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. **Antiviral Res.**, v. 110, p. 94–103, 2014.
- SCHREZENMEIER, E., DÖRNER, T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 16, n. 3, p. 155-166, 2020.
- SHAW, A. T. et al. Morte seletiva de células cancerígenas mutantes K-ras por indutores de moléculas pequenas de estresse oxidativo. **Proceedings of the National Academy of Sciences** , v. 108, n. 21, pág. 8773-8778, 2011.

SINGH, J. et al. SARS-CoV-2 variants of concern are emerging in India. **Nature medicine**, v. 27, n. 7, p. 1131-1133, 2021.

SOUZA, W.M; BUSH, L; CANDIDO, E; et al. Epidemiological and clinical characteristics of the COVID-19 epidemic in Brazil, **Nature Human Behavior**, v. 372, 2020.

SPETH, M. M. et al. <? covid19?> Olfactory dysfunction and sinonasal symptomatology in COVID-19: prevalence, severity, timing, and associated characteristics. **Otolaryngology–Head and Neck Surgery**, v. 163, n. 1, p. 114-120, 2020.

STAWICKI, S. P. et al. The 2019–2020 novel coronavirus (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) pandemic: A joint american college of academic international medicine-world academic council of emergency medicine multidisciplinary COVID-19 working group consensus paper. **Journal of global infectious diseases**, v. 12, n. 2, p. 47, 2020.

TANG, B. et al. An updated estimation of the risk of transmission of the novel coronavirus (2019-nCov). **Infectious disease modelling**, v. 5, p. 248-255, 2020.

WANG, D; HU, B; HU, C; et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. **JAMA – J Am Med Assoc**, p. 1–9, 2020.

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. Naming the Coronavirus Disease (COVID-19) and the Virus That Causes it. 2020.

XIE, C. et al. Comparison of different samples for 2019 novel coronavirus detection by nucleic acid amplification tests. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 93, p. 264-267, 2020.

YAN, C.H; FARAJI, F; PRAJAPATHI, D.P; et al. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19. **Int Forum Allergy Rhinol.**, v. 10, p. 821-831, 2020.

YAO, H. et al. Arquitetura molecular do vírus SARS-CoV-2. **Cell**, v. 183, n. 3, pág. 730-738. e13, 2020.

ZHANG, S. et al. Contenção da COVID-19: a China fornece lições importantes para a resposta global. **Fronteiras da Medicina**, v. 14, n. 2, pág. 215-219, 2020.

ZHU, X. et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. **Virus research**, v. 285, p. 198005, 2020.

Recebido em: 11/10/2022

Aprovado em: 16/11/2022

Publicado em: 25/11/2022