

Nesta edição:

Considerações gerais.....01
Histórico01
Epidemiologia02
Mecanismo de infecção03
Manifestações clínicas04
Transmissão04
Diagnóstico05
Prevenção e curiosidades06
Medicamento em foco08

COMISSÃO EDITORIAL

Profa. Dra. Leônia Maria Batista

Prof. Dr. Climério Avelino Figueiredo

DIAGRAMAÇÃO

Luís Eduardo Oliveira da Silva

TUTORA

Profa. Dra. Leônia Maria Batista

PETIANOS

Alessya Lara Dantas Formiga
Caio Abreu Monteiro
Caroline Amaral de Andrade Melo
Fernanda Eles Constantino da Silva
Gabrielle Andrade Mota
Jeremias Antunes Gomes Cavalcante
Joice Kelly Cordeiro de Souza
Larissa Ribeiro da Silva
Letícia Augusta S. da C. Miranda
Luís Eduardo Oliveira da Silva
Maria Beatriz Mendes Nunes
Marina Barros de Oliveira Santos
Nathylle Correia Lira
Nicolly Karolayne A. C. Bezerril
Paulo Gabriel Leandro dos S. Lopes
Vivória Pereira Alves
Wênia Lopes Feitosa

INFORMAÇÕES

E-mail:
petfarmaufpb@gmail.com

Campus Universitário I –
Cidade Universitária
João Pessoa – PB, CEP –
58.051-900

Fone: (83) 3216-7307

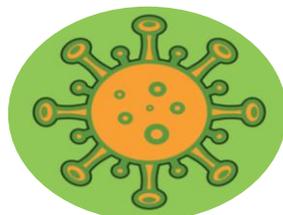
COVID-19

Considerações gerais

A doença causada pelo surto atual de coronavírus recebeu inicialmente a denominação de novo coronavírus 2019. Entretanto, a nomenclatura estabelecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) foi de Covid-19 (as iniciais do tipo de vírus, a palavra doença em inglês (disease), acrescido ao ano de surgimento). A denominação escolhida pelo Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus para designar a cepa do vírus foi de SARS-CoV-2 (BRASIL, 2020m). Esse vírus pertence à família Coroviridae, subfamília Coronavirinae e ao gênero Betacoronavirus (LEVINSON, 2016).

De acordo com as análises de microscopia foi observado que ele apresenta um formato esférico recoberto por espículas em forma de clava e com aspecto de coroa (Figura 1). Desse modo, a expressão “corona” se origina do latim e faz menção a morfologia do vírus. Além disso, possui genoma na forma de Ácido Ribonucléico (RNA) de fita simples, são envelopados com um nucleocapsídeo helicoidal, apresentam polaridade positiva, ou seja, o genoma tem a mesma orientação do RNA mensageiro, e não é segmentado (LEVINSON, 2016).

Figura 1 – Ilustração da estrutura do SARS-CoV2



Fonte: Ministério da Saúde (2020)

Devido ao seu ciclo de infecção, o COVID-19 é denominado zoonótico, pois tem como hospedeiro intermediário animais e esses são os responsáveis pela transmissão para o ser humano, desencadeando a síndrome respiratória aguda grave e infecções do trato respiratório (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020).



Histórico

Apesar da infecção por COVID-19 ser atual, outros surtos de coronavírus permeiam a história mundial, cada qual com particularidades distintas. Inicialmente, a peritonite infecciosa felina foi descrita no ano 1912 como a primeira doença causada pelos vírus da família *Coronaviridae*, caracterizando-se pelo acúmulo de líquidos nas cavidades abdominal e/ou pleural ou, ainda, por meio da apresentação de lesões em órgãos vascularizados (SILVA, 2003).

Em 1937, houve o primeiro isolamento do coronavírus em galinhas, sendo este o vírus responsável por desencadear bronquite infecciosa. Em seguida, a mesma doença acometeu roedores, animais domésticos e humanos. Entretanto, neste período havia uma maior preocupação relacionada aos possíveis malefícios que poderiam provocar na agricultura do que propriamente na saúde pública (SILVA, 2003; WANG, 2015).

O reconhecimento da patogenicidade do coronavírus em acometer o ser humano ocorreu em 1960 e dentre as cepas que causam doenças no homem tem-se a 229E, a NL63, a OC43 e o HKU1. Todas essas cepas provocam sintomas semelhantes a



resfriados e infecções brandas do trato respiratório superior em indivíduos imunocomprometidos, com uma elevada taxa de incidência e acometimento em todas as idades (SILVA, 2003; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020)

Existe, ainda, a cepa SARS-CoV, **Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus**, que entre os anos 2002 e 2003 assolou a China e foi responsável por vários episódios de síndrome respiratória aguda grave, resultando em uma totalidade de 8.096 casos e 774 óbitos distribuídos em 29 países, com taxa de letalidade de 9,5% (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020; WANG, 2015).



O vetor de transmissão mais aceito deste tipo de coronavírus foram os gatos civet, e os principais sintomas foram febre, dor de cabeça, calafrios e dores musculares (LEVINSON, 2016).

Já no ano de 2012, o MERS-CoV, *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*, ocasionou surtos de doença respiratória grave no Oriente Médio registrando 2.494 casos e 856 mortes em 27 países, apresentando índice de mortalidade de 34%, sendo o camelo o animal intermediário e vetor da transmissão (PÉREZ-THEN, 2020). A sintomatologia entre o MERS-CoV e as demais causas de pneumonias agudas são semelhantes e o diagnóstico diferencial dá-se pelo exame de produtos biológicos, a exemplo de secreções do trato respiratório, e posterior aplicação de métodos de diagnóstico molecular, dentre eles a Reação em Cadeia da Polimerase que por meio da análise das reações enzimáticas e da sequência alvo é possível evidenciar a diferença (JESUS, 2016).



A sétima espécie a ser descrita como patogênica ao ser humano é o atual COVID-19. No dia 31 de dezembro de 2019 a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi notificada sobre o surgimento de vários casos de pneumonia com etiologia desconhecida em Wuhan, na província de Hubei, China (Figura 2). E o surgimento desses casos foi associado a indivíduos que frequentaram o mercado de frutos do mar e animais vivos silvestres daquela cidade. Além disso, possui um alto grau de semelhança genética com o SARS-CoV e com o coronavírus que acomete os morcegos, desse modo, foi designado como SARS-CoV-2 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020; MÁRQUEZ-DÍAZ, 2020).

Figura 2 – Localização de Wuhan, China



Fonte: ALI; LI (2018)

Em 7 de janeiro de 2020, o novo coronavírus foi identificado e isolado por pesquisadores, na China, sendo constatado ser ele o agente determinante da doença. No dia 30 de janeiro, a OMS declarou estado de Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII), como resposta ao avanço de novas infecções com mais de 2000 casos, até então confirmados. Devido ao diagnóstico do vírus em indivíduos, em vários países, como casos importados, foi oficialmente declarada como pandemia, em 11 de março de 2020 (BRASIL, 2020g; LANA, 2020).

De acordo com o Instituto Superiore di Sanità (Itália), até esse dia a Itália já registrava 12.462 casos confirmados e 827 óbitos, sendo considerado o segundo país mais afetado pela Covid-19, perdendo apenas para a China (REMUZZI, 2020).

Segundo a OMS, com dados coletados até 03 de abril de 2020, o número de casos confirmados registrados no mundo chegou a 976.249, acompanhado de 50.489 mortes ocasionadas pela COVID-19, sendo os Estados Unidos o país que concentrava o maior número de casos, 21,88%, seguido da Itália o maior percentual de óbitos, 27,56%. Ainda de acordo com dados da OMS, até então, 207 países já registravam casos de infecção pelo COVID-19, incluindo o Brasil, que ocupava a décima sétima posição entre os países com maior quantidade de casos confirmados (WHO, 2020).

De acordo com o Ministério da Saúde, até o dia 03 de abril de 2020, 9.056 casos de COVID-19 foram confirmados no Brasil, sendo 359 óbitos, representando com percentual de letalidade de 4,0%. Do total de casos, 62% concentra-se na região Sudeste, 15% na região Nordeste, 11% na região Sul, 5% na região Norte e 7% Centro-Oeste. Em relação ao estado da Paraíba, de acordo com os dados epidemiológicos da Secretaria de Estado da Saúde (SES-PB), 30 casos já tiveram diagnóstico confirmado para a COVID-19 e uma morte tinha sido registrada até a tarde do dia 03 de abril (BRASIL, 2020o; SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DA PARAÍBA, 2020).

Frente ao cenário de aumento da incidência de casos no Brasil, autoridades de saúde mundiais têm alertado sobre a necessidade do isolamento social como forma de conter a evolução do número de casos de infecções causadas pelo vírus da COVID-19. Esse método de barreira sanitária tem sido utilizado em vários países e tem mostrado um impacto positivo no controle da disseminação do vírus e redução do número de casos. Um estudo publicado na revista Science mostra a evolução dos casos de infecção pelo COVID-19

antes e após o estabelecimento da barreira sanitária na China, evidenciando a redução do número de casos depois da ação (KRAEMER et al., 2020).

Mecanismo de Infecção

No processo infeccioso, o SARS-CoV-2 tem sua entrada e o seu processo de replicação facilitados nas linhagens celulares que possuem a expressão da enzima conversora da angiotensina tipo-2 (ECA2) (ZHANG et al., 2020). Wan e colaboradores (2020) reportaram que o receptor da ECA2 humana reconhece o domínio de ligação ao receptor do SARS-CoV-2, pelo resíduo 394, correspondente à glutamina. Esse achado justifica o fato do sítio da infecção ocorrer majoritariamente no pulmão (83% da enzima se concentram neste órgão). No entanto, sabe-se da existência dessa enzima em tecidos extrapulmonares, como coração, rins, endotélio e intestino, o que pode estar associado a complicações nesses órgãos decorrentes do SARS-CoV-2 com desencadeamento de algumas manifestações clínicas dessa doença, tais como falta de ar, tosse, diarreia e dor no peito (HAMMING et al. 2004; ZHAO et al., 2020). Além disso, pode-se afirmar que o segundo órgão com maior concentração dessa enzima é o intestino. Devido a isso, surge a hipótese de que a infecção pelo SARS-CoV-2 veio a partir de hábitos alimentares em Wuhan, na China (WAN et al., 2020).

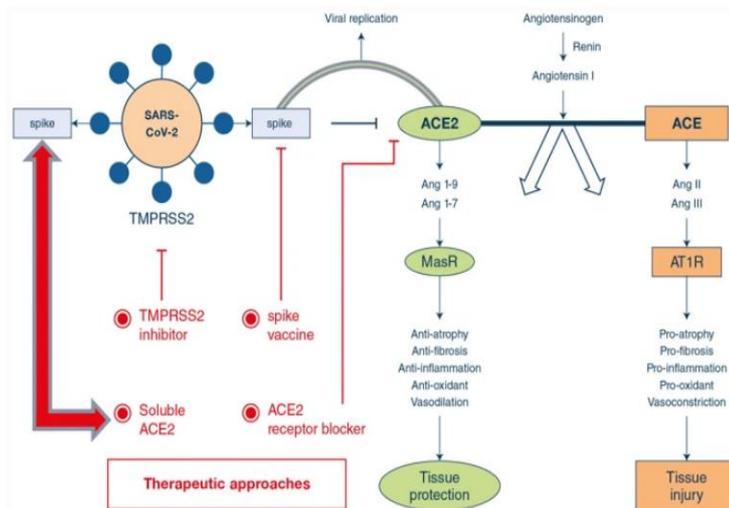
Quanto aos mecanismos fisiopatológicos da infecção, este se inicia com a ligação do SARS-CoV-2 à ECA2 por meio de sua proteína spike (S). Nesta etapa é relatado que a protease transmembranar serina 2 (TMPRSS2) é essencial em tornar a proteína spike apta para a interação com a ECA2 (LI et al., 2003; HOFFMANN et al., 2020).

Dessa forma, o vírus promove a diminuição na expressão dessa enzima, que seria responsável, fisiologicamente, por ações protetoras do pulmão devido sua regulação negativa sobre a atividade do sistema renina-angiotensina que é relatado como danoso a esse órgão. Assim, a diminuição da atividade da ECA2 repercute na exacerbação dos processos atróficos, fibróticos, pró-oxidantes e vasoconstritores no pulmão, como demonstrado na figura 3 (ZHANG et al., 2020).

Após a entrada do vírus, o RNA viral é liberado no citoplasma da célula hospedeira, no qual é traduzido e começa o processo de replicação. Quando as partículas virais entram no compartimento intermediário entre o retículo endoplasmático e complexo de Golgi, formam-se vesículas que posteriormente se fundem na membrana plasmática

liberando novas partículas virais (PERLMAN; NETLAND, 2009; WIT et al., 2016; LI et al., 2020).

Figura 3 – Mecanismo de infecção do SARS-CoV-2

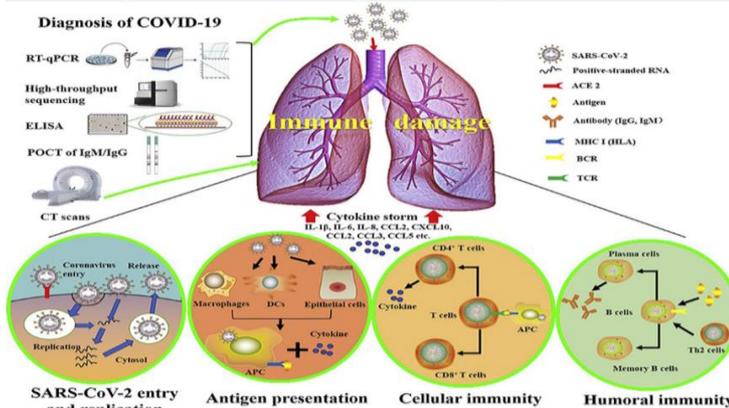


Fonte: ZHANG et al., 2020

Em relação aos mecanismos imunológicos, quando o vírus entra no organismo, as células apresentadoras de antígeno (APC) realizam o processo de fagocitose, expõe o antígeno no complexo principal de histocompatibilidade I (MHC) e ao MHC 2, que em seguida são reconhecidos pelos linfócitos T citotóxicos (LIU et al., 2010; LI et al., 2020). Posteriormente, ocorre a estimulação da imunidade humoral e celular realizada por células B e T, que produzirão anticorpos de IgM. As IgM desaparecerão após a 12ª semana. Em contrapartida, o IgG persistirá em níveis séricos por diversas semanas (LI; CHEN; XU, 2003; LI et al., 2020).

O SARS-CoV-2 induz uma resposta inflamatória grave devido a hiperresponsividade do sistema imune, responsável pela produção exacerbada de diversas citocinas pró-inflamatórias, a exemplo da IL-1β, IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF-α, TGFβ, IFN-α, IFN-γ, entre outras, além de liberar inúmeras quimiocinas, como CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, assim como demonstrado na figura 4. Diante da hiperestimulação inflamatória durante a infecção do vírus da Covid-19, a ação dessas citocinas pode acarretar a falência múltipla dos órgãos, em casos mais graves, podendo levar à morte (HUANG et al., 2010; LI et al., 2020).

Figura 4 – Dano imunológico causado pelo SARS-CoV-2



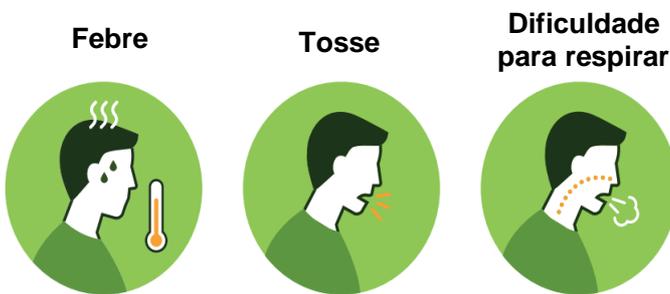
Fonte: LI et al., 2020



Manifestações clínicas

A infecção pelo vírus da Covid-19 é marcada por um amplo espectro de indicadores clínicos, que variam de sintomas simples, ou ausência de sintomas a graves acometimentos. Nesse aspecto, nas fases iniciais da infecção, ocorrem febre (83% a 98%), tosse (76% a 82%) e mialgia ou fadiga (11% a 44%), bem como dificuldade ao respirar (Figura 6). Diarreia, hemoptise (tosse com secreção de sangue), falta de ar, confusão, dor de cabeça, dor de garganta, rinorreia (corrimento nasal), dor no peito, náusea e vômito são sinais menos frequentes (YOSHIKAWA; CASTRO, 2015; BRASIL, 2020a; BRASIL, 2020b; BRASIL, 2020r; SBP, 2020).

Figura 5 – Sintomas iniciais da infecção decorrente do Covid-19



Fonte: Ministério da Saúde (2020)

O tempo que esses sintomas levam para se manifestarem em um indivíduo, o período de incubação, compreende o intervalo de 2-14 dias. Além disso, é nítida a semelhança dos sintomas causados pelo vírus da COVID-19 com outras síndromes respiratórias, especificamente com a gripe e com os resfriados, o que remete a importância de se conhecer as diferenças entre eles. Essas diferenças estão expostas na figura 6 e respaldam o interesse de reduzir interpretações errôneas e o aumento da demanda nos serviços de saúde que possam interferir na diligência dos casos de síndrome respiratória que realmente sejam da COVID-19 (BRASIL, 2020a; BRASIL, 2020c).

No geral, é comum que os casos graves progridam para quadros clínicos complicados, menos recorrentes como infarto agudo do miocárdio e insuficiência renal aguda e mais recorrentes como pneumonia, dispneia e insuficiência respiratória. Sobretudo, são mais incidentes a Síndrome Respiratória Aguda Grave – SRAG (17-29%), a lesão cardíaca (12%), a sepse e infecção secundária (10%), que requerem cuidados hospitalares importantes no manejo da infecção, como a necessidade de ventilação mecânica (4-10% das hospitalizações) e oxigenação extracorpórea (3% das hospitalizações). É importante registrar que o desfecho clínico pode resultar numa letalidade estimada entre 10 a 15% das hospitalizações (WHO et al., 2020; SBP, 2020).

Figura 6 – Diferenças sintomáticas entre Covid-19, resfriado e gripe

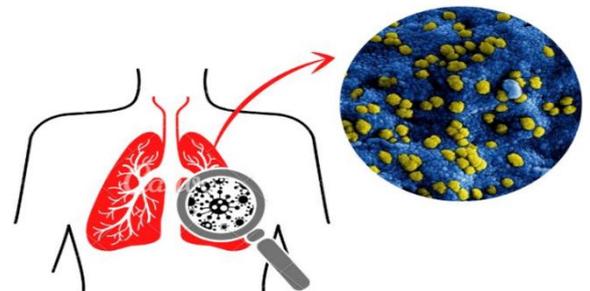
Sintomas	Coronavírus Os sintomas vão de leves a severos	Resfriado Início gradual dos sintomas	Gripe Início repentino dos sintomas
Febre	Comum	Raro	Comum
Cansaço	Às vezes	Às vezes	Comum
Tosse	Comum (geralmente seca)	Leve	Comum (geralmente seca)
Espirros	Raro	Comum	Raro
Dores no corpo e mal-estar	Às vezes	Comum	Comum
Coriza ou nariz entupido	Raro	Comum	Às vezes
Dor de garganta	Às vezes	Comum	Às vezes
Diarreia	Raro	Raro	Às vezes, em crianças
Dor de cabeça	Às vezes	Raro	Comum
Falta de ar	Às vezes	Raro	Raro

Fonte: Ministério da Saúde (2020)

Transmissão

Com a progressão dos casos, foi observado que a transmissão se dá de pessoa para pessoa, quando ocorre contato de um indivíduo saudável com um paciente infectado. A transmissão ocorre a partir do contágio das membranas mucosas pelo vírus, de forma que ele é liberado por meio de gotículas respiratórias provenientes de espirros, tosse e fala (Figura 8)(MCINTOSH, 2020).

Figura 7 - Contágio das membranas mucosas pelo COVID-19

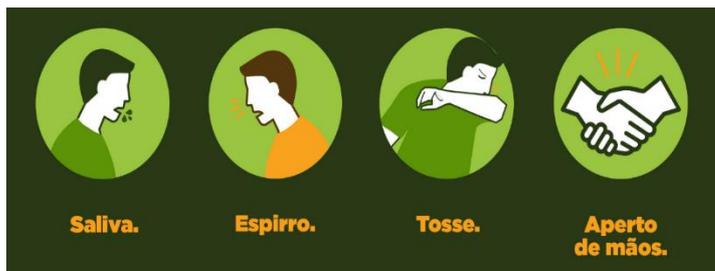


Fonte: Imagem adaptada do Canva®

A propagação da infecção também se dá pelo contato com superfícies contaminadas e apertos de mão, seguidos do contato com olhos, nariz e boca (Figura 8). De uma forma geral, a taxa de transmissão do COVID-19 pode ser medida a partir do seu número reprodutivo (R_0), que representa o número de casos desencadeados a partir de um indivíduo sintomático previamente contaminado. Segundo estudos desenvolvidos por Cao et al (2020), o R_0 do COVID-19

equivale a 4.08, indicando o aparecimento de quatro novos casos a partir de um. Paralelamente, foi mostrado que a estabilidade do microrganismo é similar e do SARS-CoV-1, dessa forma, foi detectada sua viabilidade em aerossóis por 3 horas, em papelão durante 24 horas e, em plásticos e superfícies de aço inoxidável, por cerca de 3 dias, apesar de haver decaimento da magnitude da carga viral. Com isso, reforça-se cada vez mais a necessidade dos procedimentos de prevenção (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020; LEWIS, 2020).

Figura 8 – Transmissão do COVID-19



Fonte: Ministério da Saúde (2020)

Informações acerca da contaminação de mulheres grávidas ainda são limitadas, contudo ainda não houve detecção de maior suscetibilidade por esse grupo ou de transmissão intrauterina para o feto. Entretanto, é importante levar em consideração as alterações da imunidade que ocorrem durante a gravidez, sendo de fundamental importância à proteção contra o vírus da COVID-19 e outras infecções respiratórias. Ainda não há estudos acerca da relação entre o vírus e o desenvolvimento de alterações congênitas, porém os riscos de sofrimento fetal e parto prematuro são aumentados (OMS, 2020; RODRIGUES; BARROS, 2020).

Paralelamente, nas infecções por SARS-CoV e MERS-CoV, foi evidenciado morte de grávidas, abortos espontâneos, restrição do crescimento fetal e partos prematuros, suscitando uma maior atenção a esse grupo visto as semelhanças genéticas entre tais vírus e o COVID-19. De modo análogo, há indícios de desenvolvimento de pneumonia devido a uma infecção por coronavírus humano em pacientes com Síndrome de Down, leucemia e neutropenia febril (diminuição dos neutrófilos sanguíneos), indicando que as espécies do vírus atuam como patógenos respiratórios em pacientes pediátricos imunodeprimidos (BARROS, 2020; WONG, 2004; GARCÍA, 2013; SIMON, 2007).

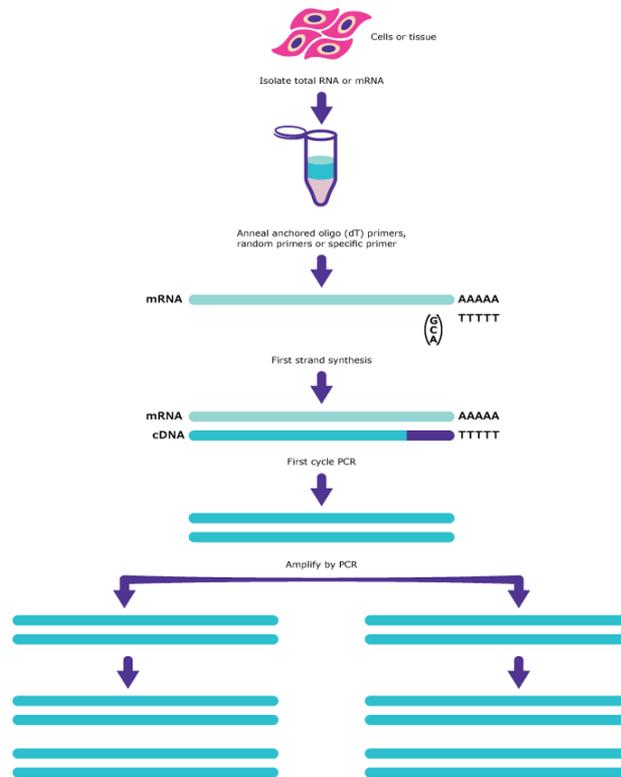
Diagnóstico

O diagnóstico é realizado por meio de uma coleta dos materiais respiratórios, sendo eles aspirados da nasofaringe

ou de uma amostra de secreção de escarro, lavado traqueal ou bronco-alveolar. Essas amostras devem ser coletadas na primeira semana em que o indivíduo apresentou a sintomatologia. Posteriormente, essas amostras serão armazenadas em um tubo contendo solução fisiológica e analisadas por meio da técnica de reação de cadeia de polimerase em tempo real (RT-PCR) em comparação ao sequenciamento genômico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020; BRASIL, 2020f).

O RT-PCR consiste em uma tecnologia pela qual o RNA viral será convertido em uma fita de DNA complementar (cDNA) a esse sequenciamento viral por meio da ação de uma enzima denominada transcriptase reversa. Em seguida, o cDNA será ampliado para dar origem a uma fita complementar a ele, a partir de uma sequência de ácidos nucleicos necessários para a iniciação da replicação desse material genético e bases nitrogenadas. À medida que a reação avança, o aumento da fluorescência viral ocorre devido ao acúmulo do produto do fragmento alvo. Dessa forma, será possível observar se há conteúdo molecular correspondente ao do vírus, confirmando, assim, se o indivíduo está infectado com o vírus da COVID-19 (Figura 9) (BRASIL, 2019).

Figura 9 – Transmissão do COVID-19



Fonte: RAPLEY; WHITEHOUSE, 2014

Contudo, não se pode ignorar a ocorrência de resultados falso-negativos, apesar do RT-PCR ser um exame específico. Por isso, foram propostos diagnósticos auxiliares para confirmar se o indivíduo está infectado. Nesse sentido, são realizadas tomografias computadorizadas do tórax pela qual é possível observar se o parênquima pulmonar apresenta

aspecto bilateral com machas múltiplas e opacidade em vidro fosco, achados característicos da doença e essencial para o seu diagnóstico precoce, bem como para avaliar a gravidade da COVID-19, visto que esses achados podem evoluir para um quadro de pneumotórax, doença caracterizada pela entrada de ar na cavidade pleural, no espaço que fica entre os pulmões e a parede torácica, causando colapso do parênquima pulmonar (LI et al, 2020; BRASIL, 2020a).

Além disso, são utilizados kits de detecção imunológica que têm como alvo o antígeno viral ou os anticorpos produzidos contra o vírus. Dessa forma, os Testes de IgG/IgM e kits de ELISA têm sido desenvolvidos e pré-testados, porém, eles medem a quantidade de anticorpos que são produzidos, sendo o IgM produzido na fase aguda da infecção, ao passo que o IgG aparece em fases mais tardias. Portanto, para que o resultado seja positivo, é necessária uma quantidade mínima dessas moléculas circulando o que pode acarretar resultados falso-negativos da infecção (LI et al, 2020; ABBAS et al, 2015).

Ademais, os exames laboratoriais serão fundamentais para uma população já exposta, pois o indivíduo que está infectado com SARS-CoV-2 apresentará diminuição da albumina, elevação da proteína C reativa, aumento da lactato desidrogenase, linfopenia (baixos níveis de linfócitos) e alta taxa de sedimentação dos eritrócitos, sendo possível diagnosticar, principalmente, os portadores assintomáticos da doença (MORALES et al, 2020).



Prevenção e curiosidades

Até o presente momento, não foi desenvolvida uma vacina para o COVID-19. Portanto, a melhor maneira de se evitar o contágio desse vírus é por meio de medidas de prevenção.

Considerando as formas de transmissão já mencionadas anteriormente, se faz necessário que ocorra a higienização frequente tanto das mãos (água e sabão e álcool em gel), a higienização dos locais de frequente toque ou apoio de braços e mãos (chaves, maçanetas, volantes de carro, corrimãos de escadas, botões de elevadores, superfície de celulares, entre outros), tendo em vista que o vírus pode sobreviver por horas ou dias, em superfícies inanimadas (BRASIL, 2020f).

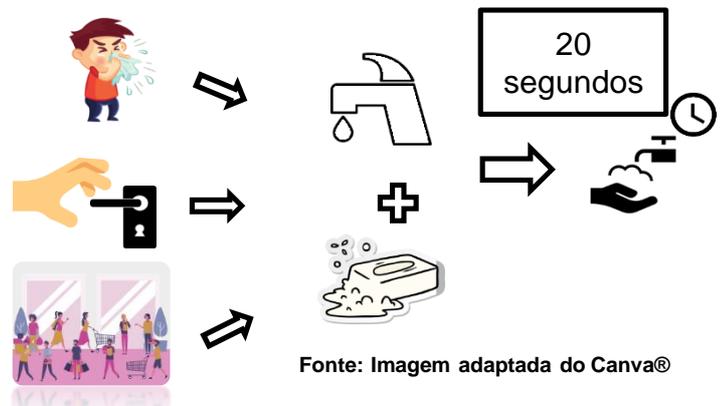
Dessa forma, as principais medidas para assegurar a prevenção do contágio ao 2019-nCoV são:

- **Isolamento social** de modo a evitar aglomerações como no transporte público e em praias, restaurantes, lojas e cinemas (CDC, 2020).



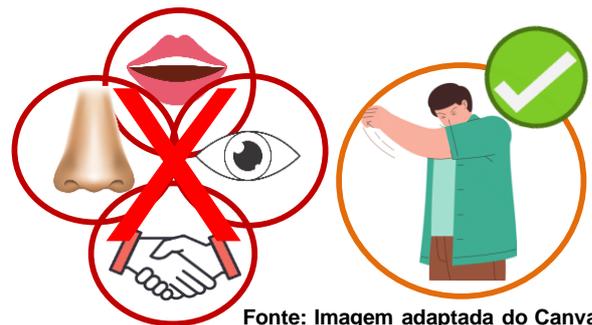
Fonte: Imagem adaptada do Canva®

- **Lavar as mãos frequentemente** sempre que tocar em um objeto de uso comum como maçanetas de carros e portas, corrimão, elevador e janelas, depois de assuar o nariz, tossir ou espirrar e ao sair e chegar de um local público. A lavagem deve ser feita com água e sabão por no mínimo 20 segundos. Ao executar a lavagem deve-se atentar para a limpeza entre os dedos, unhas e o pulso (BRASIL, 2020f).



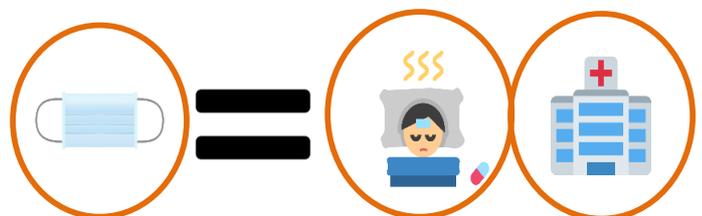
Fonte: Imagem adaptada do Canva®

- **Caso não seja possível lavar as mãos**, utilizar o álcool em gel que contenha teor alcoólico 70%. Além disso, evite tocar no nariz, na boca, olhos, aperto de mão e abraços. Ao espirrar e tossir, usar a parte interna do cotovelo para cobrir o nariz, evitando a dissipação das gotículas (CDC, 2020).



Fonte: Imagem adaptada do Canva®

- **Com relação ao uso das máscaras**, faz-se necessário apenas para pessoas que estão doentes e que estejam circulando em ambientes hospitalares. Associado a isso, recomenda-se o uso das máscaras para pessoas que apresentem um doente em seu domicílio (BRASIL, 2020f).



Fonte: Imagem adaptada do Canva®

• **Em caso de haver um familiar que apresente sintomas suspeitos** da coronavirus, notificar previamente o serviço de saúde de referência para onde o caso suspeito ou confirmado será encaminhado e realizar a transferência do indivíduo, garantindo os cuidados de proteção às equipes receptoras (BRASIL, 2020f).



Fonte: Imagem adaptada do Canva®

• **Outro ponto importante é a limpeza do ambiente.** Isso deve ser feito frequentemente, principalmente em objetos que são tocados diariamente, como maçanetas, mesas, interruptores de luz e telefones, utilizando sabão, detergente e água sanitária (hipoclorito de sódio) (CDC, 2020).



Fonte: Imagem adaptada do Canva®

• **A concentração do hipoclorito de sódio** necessária para impedir a sobrevivência do vírus é na faixa de 0,1% a 0,5%. No entanto, as concentrações encontradas na água sanitária presentes no mercado são de 2% a 2,5% (BRASIL, 2020h). Para conseguir a concentração desejada basta seguir as etapas:

1 - Verifique no rótulo da embalagem da água sanitária o registro do Ministério da Saúde e a concentração de hipoclorito de sódio que deve estar entre 2% e 2,5%.



Não utilize água sanitária caseira, pois essa não apresenta garantia de segurança e eficácia.

2 - Para realizar a diluição da água sanitária é necessário, um copo de água filtrada. Selecione um copo e faça uma marcação no mesmo. Após isso, utilizar o mesmo copo para a medida da água sanitária e da água.



Fonte: Imagem adaptada do Canva®

3 - Para fazer a diluição é necessário utilizar uma medida do copo de água sanitária para três medidas de água filtrada.



Fonte: Imagem adaptada do Canva®

4 - Para armazenar de forma adequada utilizar frascos escuros e bem tampados.



• Onde posso usar essa preparação?

✓ Piso, portas, maçanetas, volante de carro, bolsas, sapatos (ao chegar em casa) etc.

▪ **Caso em sua residência haja algum portador da Covid-19, tome os seguintes cuidados: (BRASIL, 2020r)**

1 - Mantenha distância de no mínimo 1 metro do familiar infectado



Fonte: Imagem adaptada do Canva®

2 - O ambiente no qual o infectado se encontra deve ficar isolado, a porta precisa estar fechada, sendo constantemente limpa com álcool a 70% ou água sanitária e as janelas devem ficar abertas para permitir a circulação do ar.



Fonte: Imagem adaptada do Canva®

3 - O indivíduo que estiver em isolamento não deve compartilhar seus pertences, como:

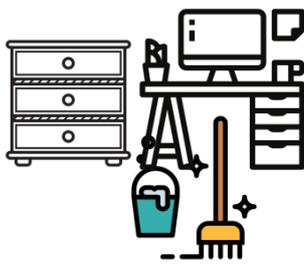
• Talheres, copos, lençóis e toalhas.



• O lixo deve ser separado e descartado à parte.

Fonte: Imagem adaptada do Canva®

4 - Os móveis da casa precisam ser higienizados frequentemente com álcool a 70% ou água sanitária.



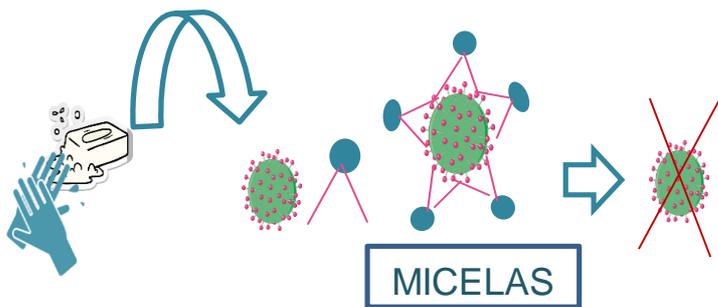
Fonte: Imagem adaptada do Canva®

- Se você viajou recentemente para o exterior recomenda-se isolamento domiciliar por um período de sete dias, mesmo com a ausência de sintomas.



- **Você sabe o porquê do sabão funcionar contra o Coronavírus?**

O sabão apresenta característica anfifílica, ou seja, possui uma porção hidrofílica e outra hidrofóbica. A parte lipofílica do sabão forma um complexo no qual promove o encapsulamento do vírus, devido ao fato de que esse microorganismo apresenta uma camada lipídica em seu revestimento, proporcionando assim a atração entre esses componentes e originando as micelas. Com isso, o revestimento formado, desestabiliza a estrutura externa do vírus, culminando na destruição desse microorganismo (CONSELHO FEDERAL DE QUÍMICA, 2020).



Fonte: Imagem adaptada do Canva®

- **E por que o álcool gel utilizado deve ser a 70%?**

O álcool é bastante utilizado para assepsia da pele e de superfícies em geral, devido à sua capacidade de desestabilizar a estrutura lipídica das membranas dos microorganismos e também desnaturar suas proteínas. E para exercer essa ação, o etanol necessita da presença de água no meio para que sua atividade seja melhorada, mantendo uma rápida volatilidade para deixar a superfície sem resíduos (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017; LEVINSON, 2016).

Geralmente, o álcool mais utilizado e recomendado para a assepsia da pele é o álcool a 70%, uma vez que o etanol

necessita de um meio aquoso para penetrar na célula do microorganismo para realizar suas ações, como a desnaturação proteica, enquanto que o etanol puro (ou com concentrações mais próximas da pureza), evapora mais rapidamente, o que reduz o tempo de contato do álcool com os microorganismos apresentando uma atividade de desnaturação das proteínas inferior (TORTORA; FUNKE; CASE, 2017; LEVINSON, 2016; TIYO et al., 2009).

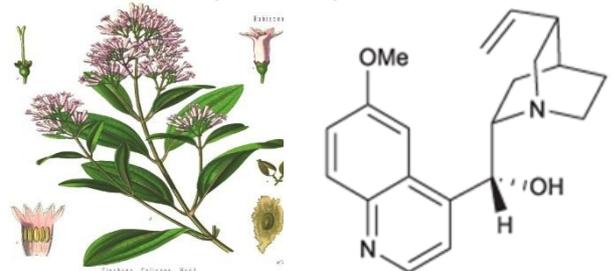
O álcool em gel 70% se torna mais eficiente do que o álcool líquido 70% em função da sua menor evaporação devido à sua consistência (atribuída pelo agente gelificante), o que aumenta assim o efeito residual, ou seja, o tempo de contato e ação do álcool a 70% (ARAÚJO; DA LUZ MELO; FORTUNA, 2019).

MEDICAMENTO EM FOCO

Cloroquina e Hidroxicloroquina

Estudos realizados por Leden, 1981, aponta o uso de cascas da quina (Figura 10), planta pertencente ao gênero *Cinchona*, da família Rubiaceae para combater a malária, sendo a substância responsável por esse uso terapêutico, a quinina (Figura 10), um metabólito secundário pertencente à classe dos alcaloides quinolínicos, o primeiro fármaco com ação anti-malárica no mundo (OLIVEIRA; SZCZERBOWSKI, 2009; PONCHET, 2005).

Figura 10 – Ilustração da *Chinchona* spp. (quina) a e estrutura química da quinina



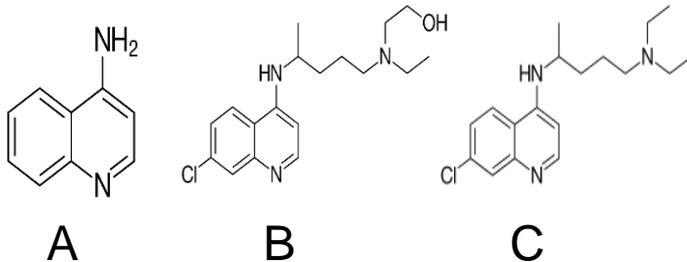
Fonte: Google Imagens; OLIVEIRA; SZCZERBOWSKI, 2009

Porém, durante a Segunda Guerra Mundial, o Japão invadiu o território de Java, local que continha 90% de toda a disponibilidade dessas cascas, portanto, reduzindo drasticamente as fontes naturais de quinina, o que levou a estudos para a síntese laboratorial de antimaláricos, a partir da quinina. Em 1934, foi sintetizada a quinacrina e na sequência, no ano de 1940, foram obtidas as estruturas da atabrina, cloroquina e hidroxicloroquina, a partir da estrutura da quinina (PONCHET, 2005).

A Cloroquina e a Hidroxicloroquina são fármacos imunomoduladores antimaláricos pertencente à classe das 4-aminoquinolinas (figura 12), utilizados para o tratamento da

Malária, Artrite Reumatoide, Lúpus Eritematoso Sistêmico dentre outras afecções. Esses fármacos são enantiômeros e apresentam uma estrutura central aromática plana e são bases fracas. Assim sendo, se acumulam em compartimentos intracelulares ácidos, principalmente nos lisossomos, autofagossomos e tecidos inflamados (SCHREZENMEIER; DÖRNER, 2020).

Figura 11 - Estrutura química da classe 4-aminoquinolinas (A); Hidroxicloroquina (B) e Cloroquina (C)



NOME DOS MEDICAMENTOS: Difosfato de cloroquina e Sulfato de hidroxicloroquina

INDICAÇÃO

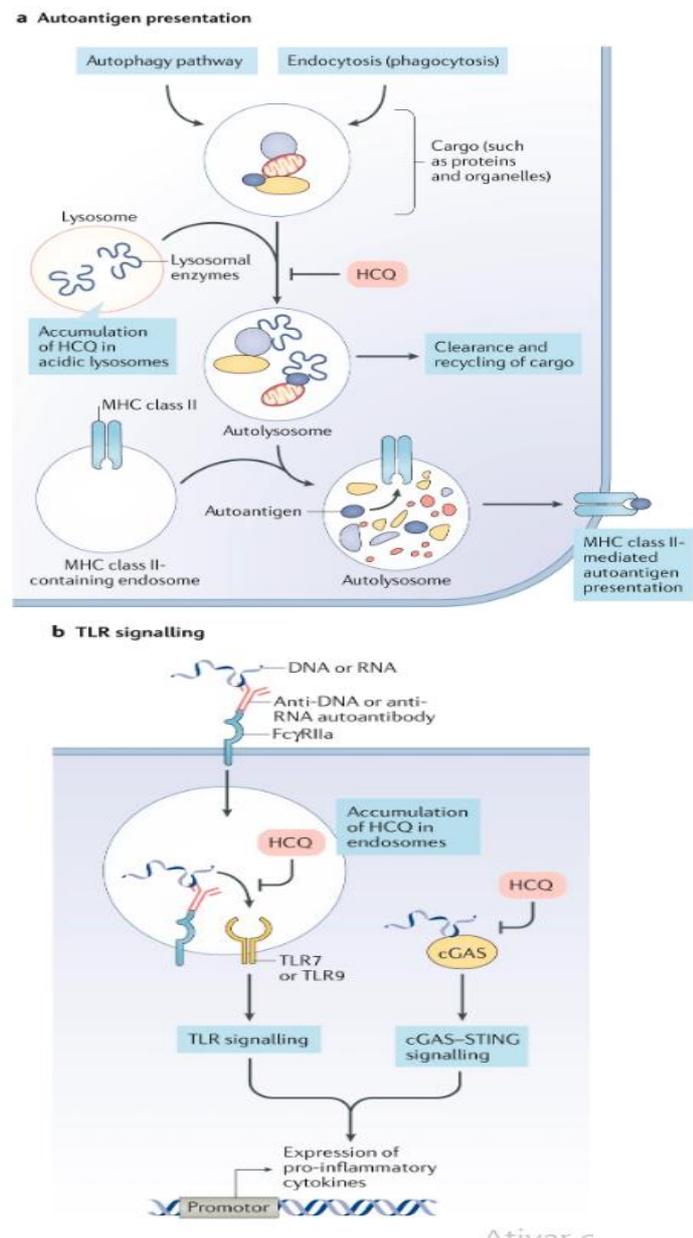
Ambos os fármacos são indicados no manejo de profilaxia e tratamento do ataque agudo de malária causado pelos microrganismos *Plasmodium vivax*, *P. ovale* e *P. malariae*. Associada a outros fármacos como metotrexato, leflunomida, paracetamol e dipirona seu uso é recomendado para o tratamento da artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico e lúpus discoide, bem como na sarcoidose e doenças de fotossensibilidade a exemplo da porfiria cutânea tardia e das erupções polimórficas graves desencadeadas pela luz, além de possuir eficácia clínica para amebíase hepática (PASSOS, 2016; BRASIL, 2020l).

MECANISMO DE AÇÃO

Atualmente o mecanismo de ação desses fármacos in vivo ainda não está bem elucidado, porém existem hipóteses sobre sua ação que se baseiam nos resultados obtidos in vitro.

Os fármacos antimaláricos possuem efeitos moleculares que afetam a atividade lisossomal no processo de autofagia e nas vias de sinalização, uma vez que estes entram e se acumulam no interior dos lisossomos inibindo a atividade das enzimas lisossômicas que iriam degradar os componentes endocitados/fagocitados ou oriundos da via de autofagia, assim não se sucede a apresentação de antígenos por via do MHC-II nem a ativação do sistema imune (Figura 12a).

Figura 12- Mecanismo de ação da cloroquina e hidroxicloroquina sobre os lisossomos e receptores Toll-like

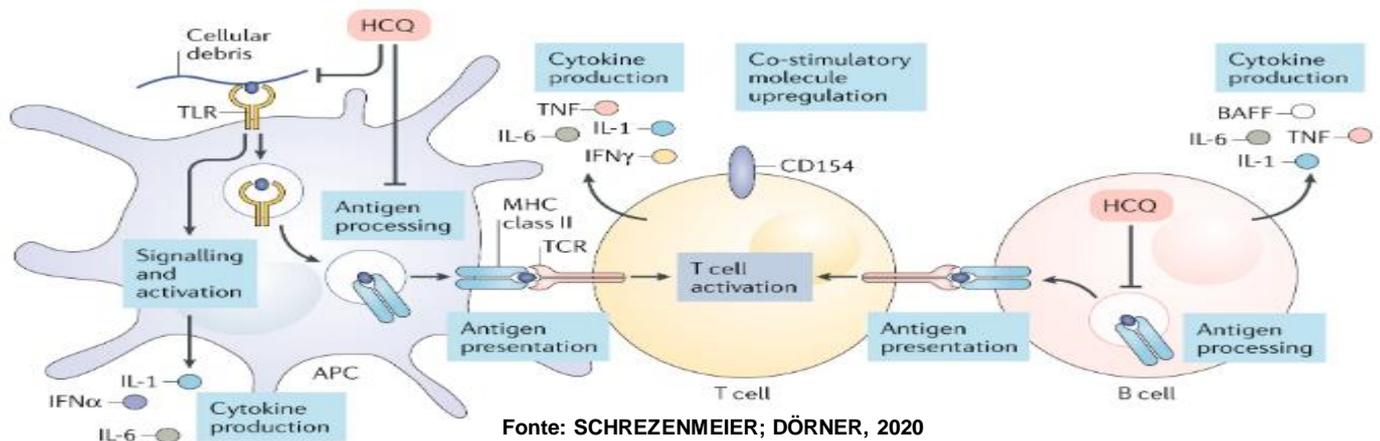


Fonte: SCHREZENMEIER; DÖRNER, 2020

A cloroquina e hidroxicloroquina interferem nas vias de sinalização dos receptores Toll-like (TLR7 e TLR9), uma vez que alteram o pH dos endossomos ou até mesmo impedem que os receptores interajam com seus agonistas (Figura 12b). Também podem atuar por meio da interferência na atividade da cGMP/cAMP sintase (cGAS) ao inibir a sua ligação com o DNA citosólico, o que resulta na diminuição da síntese de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IFN α e TNF (Figura 13) (SCHREZENMEIER; DÖRNER, 2020).

Ultimamente, estudos tem sugerido que esses fármacos podem inibir a replicação do SARS-COV2, por meio da glicosilação terminal da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), que é sintetizada pelos vasos sanguíneos pulmonares, assim interferindo negativamente na ligação do vírus ao receptor para o qual ele possui tropismo, consequentemente, impedindo o desenvolvimento da doença (BRASIL, 2020n).

Figura 13 - Mecanismo de ação da cloroquina e hidroxicloroquina na autoimunidade



Fonte: SCHREZENMEIER; DÖRNER, 2020

Recentemente, com o surgimento da COVID-19, a cloroquina e a hidroxicloroquina foram submetidos a um estudo comparativo *in vitro* na China e foi verificado que esses medicamentos inibiram efetivamente a etapa de entrada do vírus na célula e bloquearam a via de transporte do vírus no meio intracelular pelas organelas plasmáticas, o que impede a liberação do genoma viral nas células humanas. Estudos desenvolvidos por Gautret e colaboradores (2020) ao conduzir um ensaio clínico aberto não randomizado envolvendo 20 pessoas na China, observou que a partir da associação da hidroxicloroquina com a azitromicina houve a redução da carga viral do SARS-CoV2 nos indivíduos acometidos (BRASIL, 2020i; BRASIL, 2020j).

Tendo em vista os estudos promissores sobre estes medicamentos a ANVISA criou um protocolo e o Ministério da Saúde emitiu a NOTA INFORMATIVA Nº 5/2020-DAF/SCTIE/MS que permitem o uso da cloroquina e hidroxicloroquina para o tratamento da COVID-19 na forma grave da doença. Estes devem ser utilizados durante cinco dias apenas por indivíduos hospitalizados, de forma adjuvante a outros suportes utilizados no Brasil para o tratamento da COVID-19, como a assistência ventilatória e medicações que atuam sobre a febre e o mal-estar (BRASIL, 2020d; BRASIL, 2020e; BRASIL, 2020n).

Devido ao elevado número de efeitos adversos provocados por esses medicamentos, o uso é respaldado desde que seja monitorada a ocorrência de eventos arrítmicos por meio da realização de eletrocardiogramas frequentes. Em 27 de março de 2020, a ANVISA autorizou, por meio da Resolução de número 922, a realização de ensaios clínicos com a associação da cloroquina e hidroxicloroquina para prevenir complicações em pacientes com SARS-CoV2 (BRASIL, 2020d; BRASIL, 2020e; BRASIL, 2020n). Entretanto é preciso termos em mente a toxicidade produzida por esses medicamentos.

A cloroquina e hidroxicloroquina interferem nas vias de sinalização dos receptores Toll-like (TLR7 e TLR9), uma vez que alteram o pH dos endossomos ou até mesmo impedem que os receptores interajam com seus agonistas (Figura 12b). Também podem atuar por meio da interferência na atividade da cGMP/cAMP sintase (cGAS) ao inibir a sua ligação com o DNA citosólico, o que resulta na diminuição da síntese de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IFN α e TNF (Figura 13) (SCHREZENMEIER; DÖRNER, 2020).

Ultimamente, estudos tem sugerido que esses fármacos podem inibir a replicação do SARS-COV2, por meio da glicosilação terminal da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), que é sintetizada pelos vasos sanguíneos pulmonares, assim interferindo negativamente na ligação do vírus ao receptor para o qual ele possui tropismo, consequentemente, impedindo o desenvolvimento da doença (BRASIL, 2020n).

Em razão dos resultados favoráveis apresentados nessas pesquisas, houve uma corrida da população às farmácias e drogarias para adquirir os medicamentos que possuem a cloroquina e a hidroxicloroquina na sua composição, gerando o desabastecimento e a falta dos mesmos para os indivíduos que são acometidos por doenças reumáticas, lúpus eritematoso, afeções dermatológicas e malária (BRASIL, 2020i; BRASIL, 2020j)..

É importante termos claro que a Anvisa não indica o uso da cloroquina e hidroxicloroquina para prevenir a doença e nem tratar casos leves devido à falta de estudos que comprovem a eficácia e a segurança para este fim (BRASIL, 2020i; BRASIL, 2020j).

Obter e/ou utilizar um medicamento sem a prescrição de um profissional de saúde autorizado e sem uma condição patológica que justifique essa ação, constitui o ato de automedicar-se. Essa prática representa um risco à saúde do

indivíduo, pois pode ter como consequência efeitos adversos indesejáveis, agravar doenças preexistentes, além de aumentar o risco de intoxicação medicamentosa (SILVA; SANTOS; MARQUES, 2019).

No caso de medicamentos que contém hidroxicloroquina ou cloroquina em suas formulações, são descritos diversos efeitos colaterais. Dentre esses estão incluídas alterações da retina e distúrbios visuais, geralmente vinculados ao acúmulo dessas substâncias nos tecidos contendo melanina, problemas auditivos, irritação do trato gastrointestinal, arritmia cardíaca, cefaleia e erupções cutâneas. Embora quando usados nas quantidades terapêuticas, estejam dentro da margem de segurança e não apresentem risco à vida, a diferença entre a dose capaz de produzir efeito e a dose máxima é muito pequena. Assim, é imprescindível que haja um monitoramento eficaz da farmacoterapia do usuário (HILAL-DANDAN; BRUNTON, 2015; BRASIL, 2020j).

Desse modo, a ANVISA aumentou o controle sobre o tipo de receita exigida para a compra desses medicamentos. Anteriormente à epidemia da COVID-19 era exigida apenas a receita médica comum, sem retenção. Agora é necessária a apresentação da Receita de Controle Especial, em duas vias. Uma delas fica retida na farmácia ou drogaria para controle da vigilância sanitária. Assim, certifica-se que somente pessoas que receberam indicação médica de uso compreendem os insumos, promovendo o uso racional de medicamentos e evitando o surgimento dos efeitos adversos provocados por eles (BRASIL, 2020j).

Como já mencionado, ainda não existe vacina para a COVID-19 e a melhor prevenção é evitar a exposição ao vírus. Quanto ao tratamento, segundo o Protocolo de Tratamento do Novo Coronavírus (2020), emitido pelo Ministério da Saúde, ainda não há medicamento específico para a infecção. No entanto, devem ser implementadas medidas de suporte, como a administração de oxigenoterapia para indivíduos com complicações respiratórias, o uso de antibióticos para o tratamento de quadros de sepse, antitérmicos, para quadros febris e analgésicos (BRASIL, 2020f).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A. K. et al. **Imunologia celular e molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

ALI, S.; LI, B. Evaluating the Impact of the Morphological Transformation of Urban Sites on the Urban Thermal Microenvironment. **Buildings**, v. 8, n. 12, p. 182, 2018.

ARAÚJO, Larissa Ferreira; DA LUZ MELO, Tatianny Nunes; FORTUNA, Jorge Luiz. AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO ÁLCOOL COMERCIAL PARA DESINFECÇÃO DE SUPERFÍCIES. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaiana, v. 2, n. 2, p. 66-71, ago. 2019.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo de Manejo Clínico para o Novo Coronavírus (2019-nCoV)**. Brasília, 2020b. Disponível em: <https://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/11/protocolo-manejo-coronavirus.pdf>. Acesso em: 26/03/2020

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA- ANVISA. **Bulário eletrônico: Farmanguinhos Cloroquina**, 2020l. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/firmVisualizarBula.asp Acesso em: 26/03/2020

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA- ANVISA. **Nota Técnica sobre Cloroquina e Hidroxicloroquina**, 2020i. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/4340788/Nota+T%C3%A9cnica+sobre+Cloroquina+e+Hidroxicloroquina.pdf/659d0105-60cf-4cab-b80a-fa0e29e2e799> Acesso em: 26/03/2020

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA- ANVISA. **Perguntas e respostas: medicamentos para o combate à COVID-19**, 2020j. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/219201/4340788/Perguntas+e+respostas_COVID+19+Ascom.pdf/f2819214-f3f1-45db-9a42-de858593d098 Acesso em: 26/03/2020

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA- ANVISA. **RESOLUÇÃO-RE Nº 922, DE 27 DE MARÇO DE 2020**. 2020e. Disponível em: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?data=27/03/2020&jornal=600&pagina=1> Acesso em: 27/03/2020

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA- ANVISA. **Cloroquina poderá ser usada em casos graves de coronavírus**, 2020d. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46601-cloroquina-podera-ser-usada-em-casos-graves-do-coronavirus> Acesso em: 27/03/2020

BRASIL. **Entenda a diferença entre Covid-19, resfriado e gripe**. 2020c. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020-03/entenda-diferenca-entre-covid-19-resfriado-e-gripe>. Acesso em: 28/03/2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **NOTA INFORMATIVA Nº 5/2020-DAF/SCTIEMS**, 2020n. Disponível em: http://fbh.com.br/wp-content/uploads/2020/03/Nota-Informativa_05-2020_DAF_SCTI_E_Cloroquina.pdf.pdf.pdf.pdf Acesso em: 30 Mar. De 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Segurança do Paciente em Serviços de Saúde: Higienização das Mãos / Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Brasília: Anvisa, 2009. 105p. Disponível em:

file:///D:/users/Downloads/seguranca_paciente_servicos_saude_higienizacao_maos.pdf. Acesso em: 25 mar. 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim epidemiológico 2**. Infecção humana pelo novo coronavírus 2019-nCoV, 2020f.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim epidemiológico 4**: novo coronavírus 2019-nCoV, 2020o. Disponível em: https://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/janeiro/23/Boletim_epidemiologico_SVS_04.pdf. Acesso em: 30 Mar. De 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. COVID-19: Paineis coronavírus. 2020. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 27 Mar. 2020g.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **O que é coronavírus?**. 2020a. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/o-ministro/746-saude-de-a-a-z/46490-novo-coronavirus-o-que-e-causas-sintomas-tratamento-e-prevencao-3>. Acesso em: 28/03/2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo de Tratamento do Novo Coronavírus (2019-nCoV)**. Brasília, Distrito Federal, 2020k. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/40195> Acesso em: 28/03/2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Reação em cadeia da polimerase – transcriptase reversa (RT-PCR) qualitativa e quantitativa (RT-qPCR) e Hibridização in situ (ISH) para o diagnóstico e monitoramento da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) e da Leucemia Linfoblástica Aguda cromossoma Philadelphia positivo (LLA Ph+)**. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina. **Doença causada pelo coronavírus passa a se chamar COVID-19**. 2020m. Disponível em: <http://www.saude.sc.gov.br/index.php/noticias-geral/11059-doenca-causada-pelo-coronavirus-passa-a-se-chamar-covid-19>. Acesso em: 28 de março de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Saúde. Prefeitura de Contagem. **Higienização Faça Certo**: solução de hipoclorito para “matar” o coronavírus. Minas Gerais. 2020h. Disponível em: contagem.mg.gov.br Acesso em: 30 de março de 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Tem dúvidas sobre o coronavírus? O Ministério da Saúde te responde!**. Brasília, 2020r. Disponível em: <https://portal.arquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/marco/02/Informacoes-Coronavirus-MinSaude.pdf>. Acesso em: 02 de abril de 2020.

CAO, Zhidong. Et al. **Estimating the effective reproduction number of the 2019-nCoV in China**. Pequim. 2020. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.01.27.20018952v1.full.pdf+html> Acesso em: 27 de março de 2020.

Centers for diseasecontrolandprevention (CDC). Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prepare/prevention.html>. Acesso em: 18 de março de 2020.

CONSELHO FEDERAL DE QUÍMICA. **Esclarecimentos sobre álcool gel caseiro, limpeza de eletrônicos e outros**. 2020. Disponível em: GARCÍA, Marlis; MARTÍNEZ, Julia; RODRÍGUEZ, Carol; BONILLA, Wensuyen. Infecciones respiratorias en niños con síndrome de Down. **Neumol. Pediatr.** v. 8 (1), p. 22-26. Caracas. 2013. Disponível em: <http://www.neumologia-pediatria.cl/wp-content/uploads/2017/06/infecciones-respiratorias-1.pdf> Acesso em: 30 de março de 2020.

GONÇALVES, L. A.; DE QUADROS, R. S.; BUSKE, D. Grupo de Dispersão de Poluentes & Engenharia Nuclear (GDISPEN). Gráfico da evolução temporal do coronavírus – Atualização de 20.03.2020. 2020. Disponível em: <<http://ccs2.ufpel.edu.br/wp/2020/03/21/grafico-da-evolucao-temporal-do-coronavirus-atualizacao-de-20-03-2020/>>. Acesso em: 24 mar. de 2020.

HAMMING, I. et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. **The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland**, v. 203, n. 2, p. 631-637, 2004.

HILAL-DANDAN, Randa; BRUNTON, Laurence. **Manual de Farmacologia e Terapêutica de Goodman & Gilman**. 2. ed. Porto Alegre: AMGH, 2015. 9788580555066. Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580555066/>>. Acesso em: 28 de março de 2020.

HOFFMANN, M. et al. SARS-CoV-2 cellentry dependson ACE2 and TMPRSS2 andisblockedby a clinicallyproven protease inhibitor. **Cell**, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32142651>>. Acesso em: 26 de março de 2020.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.

JESUS, Sara Carolina Rocha Pereira de. **Síndrome respiratória do Médio Oriente**. Tese de Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, 2016.

KRAEMER, M. U. G. et al. The effectofhumanmobilityandcontrolmeasuresonthe COVID-19 epidemic in China. **Science**, Mar-2020. Disponível em: <<https://science.sciencemag.org/content/early/2020/03/25/science.abb4218>>. Acesso em: 27 de março de 2020.

LANA, R. M. et al. Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. **Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro**, v. 36, n. 3, Fev. 2020. Disponível em: <<http://cadernos.ensp.fiocruz.br/csp/artigo/999/emergencia-do-novo-coronavirus-sars-cov-2-e-o-papel-de-uma-vigilancia-nacional-em-sade-oportuna-e-efetiva>>. Acesso em: 26 de março de 2020.

LEVINSON, Warren. **Microbiologia médica e imunologia**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2016.

LEWIS, Ricki. **Coronavirus Stays in Aerosols for Hours, on Surfaces for Days**. 2020. Disponível em: <<https://www.medscape.com/viewarticle/926929>> Acesso em: 27 de março

LI, G.; CHEN, X.; XU, A. Profile of specific antibodies to the SARS-associated coronavirus. **New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 5, p. 508-509, 2003.

LI, W. et al. Angiotensin-convertingenzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. **Nature**, v. 426, n. 6965, p. 450-454, 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14647384>>. Acesso em: 26 de março de 2020.

LI, X. et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, 2020.

LI, X. et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095177920302045>>. Visto em: 31/03/2020

LIU, J. et al. Novel immunodominant peptide presentation strategy: a featured HLA-A* 2402-restricted cytotoxic T-lymphocyte epitope stabilized by intrachain hydrogen bonds from severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid protein. **Journal of virology**, v. 84, n. 22, p. 11849-11857, 2010

MÁRQUEZ-DÍAZ, F. et al. Posición del Colegio de Medicina Interna de México acerca delnuevocoronavirus, 2019. **Medicina Interna de México**, v. 36, n. 1, p. 87-93, 2020.

MCINTOSH, Kenneth. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19)**. Cambridge. 2020. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19?search=covid19&source=search_result&selectedTitle=1~97&usage_type=defaul&display_rank=1#H3784053209> Acesso em: 27 de março de 2020.

MORALES, A. J. et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Travel Medicine and Infectious Disease**, p. 101623, 2020.

OLIVEIRA, Alfredo Ricardo Marques de; SZCZERBOWSKI, Daiane. Quinina: 470 anos de história, controvérsias e desenvolvimento. **Química Nova**, São Paulo, v. 32, n. 7, p. 1971-1974, ago. 2009.

PASSOS, L. F. de S. Artrite reumatoide: novas opções terapêuticas. **Organização Pan-Americana da Saúde**. Brasília, v. 1, n. 15., 2016.

PÉREZ-THEN, E. Nuevocoronavirus 2019-ncov: impacto ensalud global. **Ciencia y Salud**, v. 4, n. 1, p. 5-9, 2020.

PERLMAN, S.; NETLAND, J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. **Nature reviews microbiology**, v. 7, n. 6, p. 439-450, 2009.

PONCHET, Maria Raquel Nogueira Cavalcante. **Avaliação dos efeitos adversos, com ênfase na retinotoxicidade, desencadeados pelo uso de difosfato de cloroquina em 350 doentes com lupus eritematoso**. 2005. 144f. Dissertação (Mestre em Ciências) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo. 2005.

REMUZZI, A.; REMUZZI, G. COVID-19 e Itália: o que vem depois?. **Elsevier Science**, 2020. Disponível em: <<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0140673620306279?token=E56F6A66CB9393CA1C8BFEDB7FDDAE9517BD140D1C12726474EE90FB51DAA257FC04BEFDCA491A651637F203F157D76B>>. Acesso em: 26 Mar. de 2020.

RODRIGUES, Carina. BARROS, Henrique. **Da emergência de um novo vírus humano à disseminação global de uma nova doença — Doença por Coronavírus 2019 (COVID-19)**. COVID-19: Gravidez e aleitamento materno. Porto. 2020. Disponível em: <<http://asset.youoncdn.com/ab296ab30c207ac641882479782c6c34/4ffb57c54931cc3750db6196828a2e63.pdf>> Acesso em: 27 de março de 2020.

SCHREZENMEIER, E.; DÖRNER, T. Mecanismos de ação da hidroxcloroquina e cloroquina: implicações para a reumatologia. **NatureReviewsRheumatology**. V. 16, p. 155-166, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x>> Acesso em: 26 de março de 2020.

SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DA PARAÍBA. Atualização COVID-19 26/03 | 17h. 2020. Disponível em: <<https://paraiba.pb.gov.br/diretas/saude/coronavirus/noticias/atualizacao-covid-19-28-03-09h30>>. Acesso em: 28 de março de 2020.

SILVA, Eljadson Pereira; SANTOS, Felisberto Farias; MARQUES, Ana Emília Formiga. CUIDADOS FARMACÊUTICOS NA AUTOMEDICAÇÃO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA. **Educação, Ciência e Saúde**, v. 6, n. 2, 2019. Disponível em: <<http://www.periodicos.ces.ufcg.edu.br/periodicos/index.php/99cienciaeducacao/auede25/article/view/210>> Acesso em: 27 de março de 2020

SILVA, L. J. da. A globalização da doença. **Revista da Saúde Pública**, v. 37, n. 3, p. 273-274, 2003.

SIMÕES, C. M. O., et al. (Org.). **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SIMON, A. et al. **Human coronavirus OC43 pneumonia in a pediatric cancer patient with down syndrome and acute lymphoblastic leukemia**. Bonn. 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15295381#>> Acesso em: 30 de março de 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). **Novo coronavírus (COVID-19)**. Documento Científico, Departamento Científico de Infectologia, n. 14 2020. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22340-DocCientifico_-_Novo_coronavirus.pdf> Acesso em: 27 de março de 2020.

TIYO, Rogério et al. Determinação do álcool 70% utilizado para antisepsia em drogarias e farmácias de Maringá-Paraná. **Revista Brasileira de Farmácia**, Rio de Janeiro, v. 90, n. 3, p. 231-235, jul. 2009.

TORTORA, Gerard J.; FUNKE, Berdell R.; CASE, Christine L. **Microbiologia**. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

WAN, Y. et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. **Journal of virology**, v. 94, n. 7, 2020.

WANG, W. et al. Discovery, diversityandevolutionof novel coronavirusessampledfromrodents in China. **Virology**, v. 474, p. 19-27, 2015.

WHO, World Health Organization. **Coronavirus**. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1> Acesso em: 27 de março de 2020.

WIT, E. et al. SARS and MERS: recent insights into emerging coronavirus. **Nature Reviews Microbiology**, v. 14, n. 8, p. 523, 2016.

WONG, SF. et al. **Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome**. Hong Kong. 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15295381>> Acesso em: 30 de março de 2020

WORLD HEALTH ORGANIZATION (OMS), et al. **Clinical management ofsevereacuterespiratoryinfectionwhen novel coronavirus (2019-nCoV) infectionissuspected: interim guidance, 28 January 2020**. World Health Organization, 2020.

World Health Organization. Coronavirusdisease (COVID-19) Pandemic. 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>>. Acesso em: 28 de março de 2020.

World Health Organization. IHR procedures concerning public health emergencies of international concern (PHEIC). 2020. Disponível em: <<http://www.who.int/ihr/procedures/pheic/en/>>. Acessado em: 30 Mar. de 2020.

XU, Z et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **The Lancet respiratory medicine**, 2020. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30076-X/fulltext?rss=yes&utm_campaign=update-lanres&utm_source=hs_email&utm_medium=email&utm_content=83570178&_hsenc=p2ANqtz-9uESUXj_Lm4iXDmvl7dkxjM6zR338P5y63h6v-10exFeWJ3NmnEemsd0SL_ftH9EkePEZ3SiWrzL7vAIGVMdFVtjz32qQ&_hsmsi=83570178](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30076-X/fulltext?rss=yes&utm_campaign=update-lanres&utm_source=hs_email&utm_medium=email&utm_content=83570178&_hsenc=p2ANqtz-9uESUXj_Lm4iXDmvl7dkxjM6zR338P5y63h6v-10exFeWJ3NmnEemsd0SL_ftH9EkePEZ3SiWrzL7vAIGVMdFVtjz32qQ&_hsmsi=83570178)>. Visto em: 31/03/2020

YOSHIKAWA, G. (org.); CASTRO, R. C (org.). Manual de semiologia médica: a prática do exame físico. Belém: **EDUEPA**, 2015.

ZHANG, H. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. **Intensive Care Medicine**, p. 1-5, 2020.

ZHAO, Y. et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. **BioRxiv**, 2020.

