

COVID-19: EVOLUÇÃO E MANEJO CLÍNICO

Airton dos Santos Filho (MD), Wanderson Marques (SI, Esp)
Péricles Dourado (BM, Msc), Alessandra Lima (CD, MBA, Msc, PhD)
01 de julho de 2021

Desde a descrição do primeiro caso de COVID-19 em Wuhan, província de Hubei na China, em dezembro de 2019, muito conhecimento tem sido acumulado sobre a dinâmica de evolução do vírus SARS-CoV-2, contágio, progressão da doença, prevenção e tratamento.

EVOLUÇÃO

Está bem estabelecido que o período de incubação viral é, em média, de 5 a 7 dias, podendo chegar até 14 dias. Durante este período, também conhecido como fase pré-sintomática, algumas pessoas infectadas podem transmitir o SARS-CoV-2 de 1 a 3 dias antes do aparecimento de sintomas. A proporção de indivíduos que foram infectados e permanecerão assintomáticos ainda precisa ser melhor compreendida, embora estima-se que seja em torno de 30%. Entre aqueles que desenvolvem a doença (sintomáticos), a maioria desenvolve sintomas leves (40%) ou moderados (40%), aproximadamente 15% apresentam formas graves de COVID-19 que necessitam de suporte de oxigênio e cerca de 5% doença crítica, com complicações como Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG), sepse/choque séptico, tromboembolismo, insuficiência renal e parada cardiorrespiratória (WHO, 2021; HU, 2020; CEVIK, 2020).

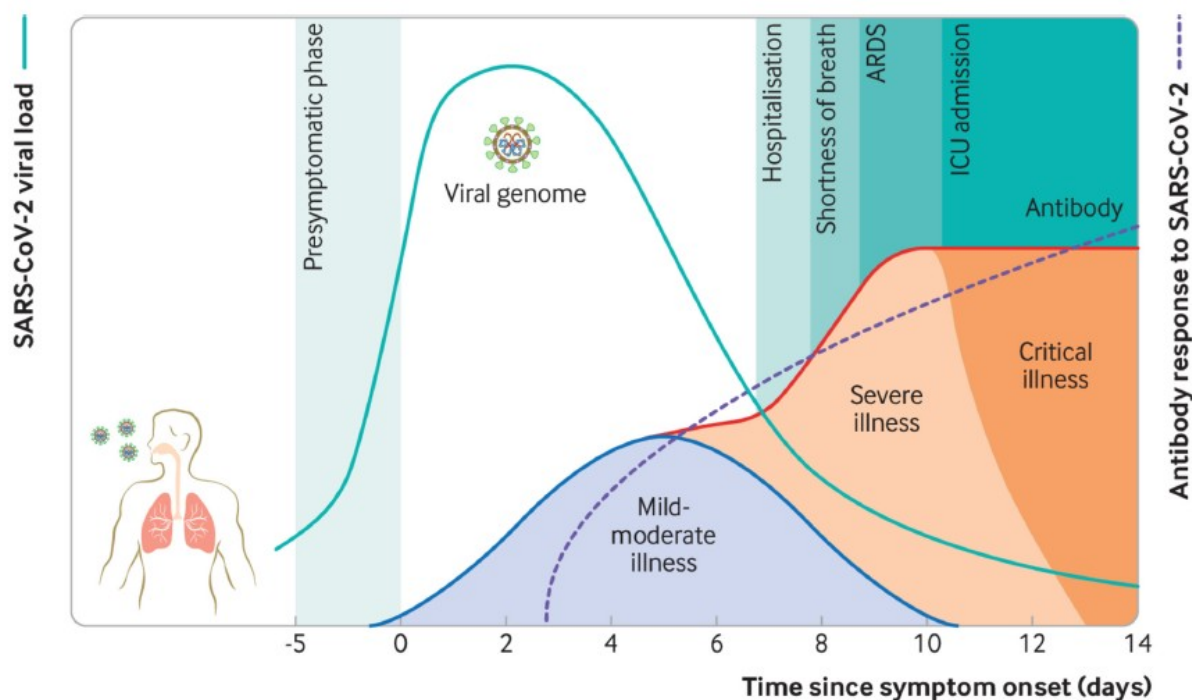


Figura 1: Evolução clínica da COVID-19 (CEVIK et al, 2020).

Huang e colaboradores (2020) avaliaram as características clínico-epidemiológicas de uma série de 41 casos de COVID-19 no início da pandemia em Wuhan, China. A mediana do tempo de duração entre o início dos sintomas e a internação hospitalar foi de 07 dias, a ocorrência de dispneia 08 dias, SRAG e ventilação mecânica 09 dias e admissão em UTI 10,5 dias (HUANG, 2020).

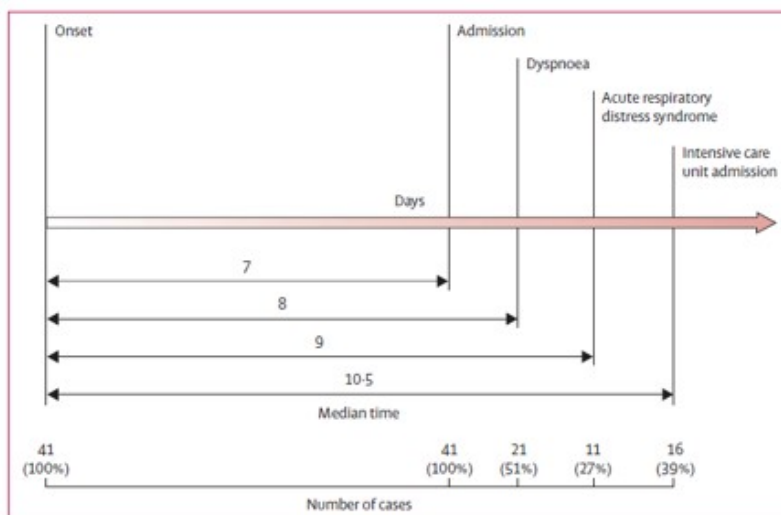


Figura 2: Linha do tempo de casos de COVID-19 após o início de sintomas (HUANG, 2020).

Zhou e colaboradores (2020) realizaram uma coorte retrospectiva multicêntrica de 191 pacientes hospitalizados na China com o objetivo de avaliar os fatores de risco para mortalidade por COVID-19 e detalhar o curso clínico da doença. Os achados apontam o início de dispneia por volta do 7º dia, complicações como Sepse e SRAG no 9-10º dia e admissão em UTI no 12º dia após o início dos sintomas (ZHOU, 2020).

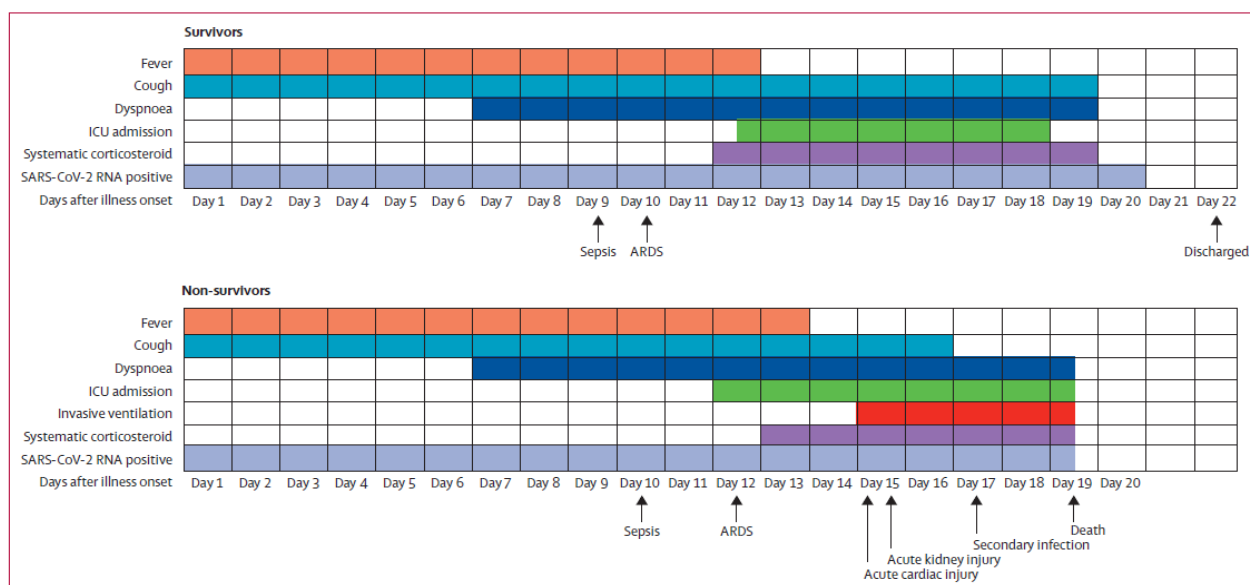


Figura 3: Evolução e desfechos clínicos de indivíduos hospitalizados por COVID-19 após o início dos sintomas (ZHOU, 2020).

No Brasil, Ranzani e colaboradores (2021) realizaram uma análise retrospectiva dos dados epidemiológicos do SIVEP-Gripe (Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe) provenientes de cerca de 80% dos municípios brasileiros, tanto do sistema público de saúde, como na rede privada. No período analisado, houve 254.289 internações de pacientes com idade > 20 anos, com RT-PCR positivo para COVID-19, admitidos entre 16 de fevereiro e 15 de agosto de 2020. O tempo de duração entre o início dos sintomas e a admissão hospitalar foi em média de 06 dias, e, para a admissão em UTI, de 07 dias. A taxa de mortalidade hospitalar foi de 38% (Brasil), variando entre as regiões: Norte = 50%, Nordeste = 48%, Centro-Oeste = 35%, Sudeste = 34% e Sul = 31% (RANZANI, 2021).

Em relação ao tempo de duração da internação, Rees e colaboradores (2020) realizaram uma revisão sistemática comparando o tempo médio de permanência hospitalar na China e em outros países, evidenciando maior duração das internações na China (4-53 dias) do que em outros países (4-21 dias). O tempo de internação em UTI foi semelhante entre os países, variando de 5 a 19 dias. Os autores atribuíram essa diferença aos diferentes critérios de admissão/alta e momentos vividos pelos países durante pandemia (REES, 2020).

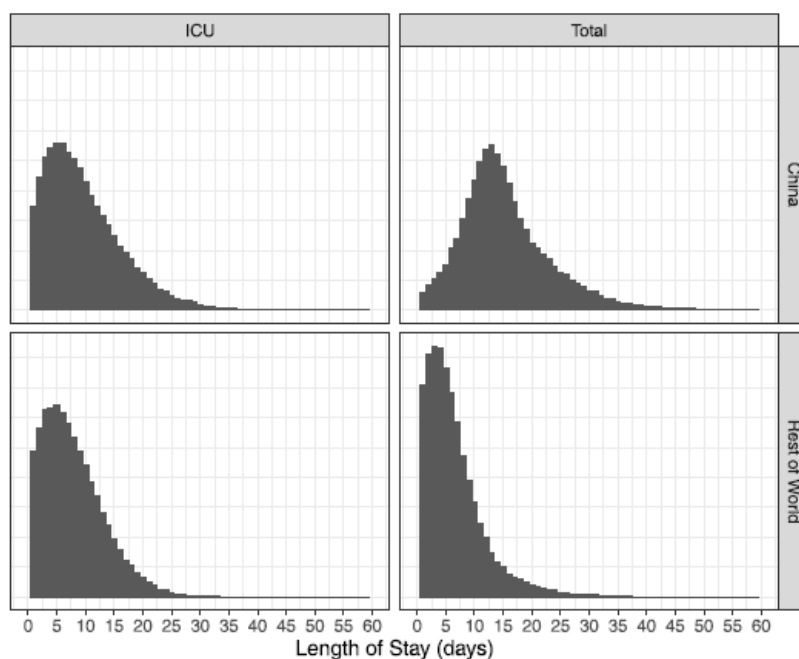


Figura 4: Tempo de duração de internação – China e resto do mundo (REES, 2020).

No Brasil, um projeto realizado pelo Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS) realizou um levantamento abrangendo cerca de 50 UTI's públicas e privadas, e estimou o tempo médio de permanência hospitalar para tratamento de COVID-19 em 22 dias, e de UTI = 11,6 dias (PROADI-SUS, 2021).

MANEJO CLÍNICO

Tian e colaboradores (2020) realizaram um estudo caso-controle com 90 adultos hospitalizados por COVID-19 na China, e avaliaram as características clínicas e epidemiológicas de pacientes críticos e não-críticos, demonstrando diferenças significativas nas curvas de sobrevida entre os dois grupos. Os autores verificaram ainda que, dentre diversas intervenções, o uso de **antibioticoterapia e anticoagulação** esteve associado à menor mortalidade (TIAN, 2020).

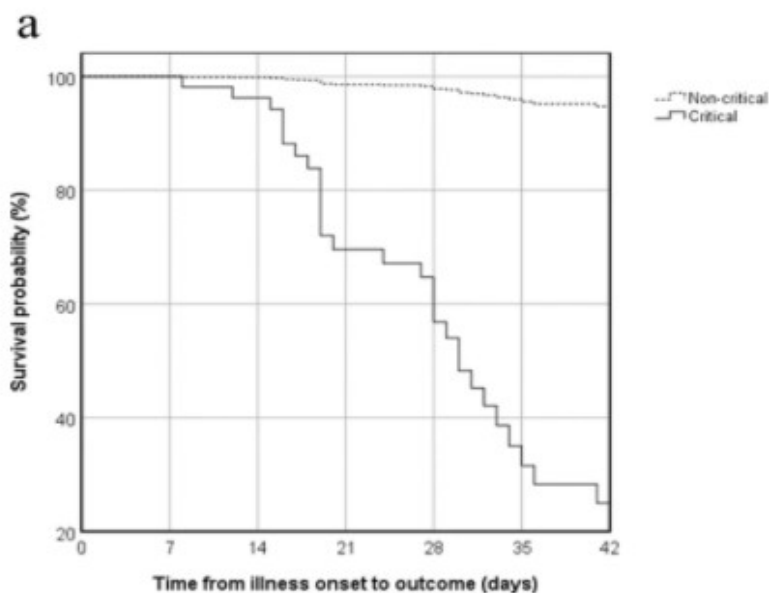


Figura 5: Curva de sobrevida – COVID-19: comparação entre pacientes críticos e não-críticos (TIAN, 2020).

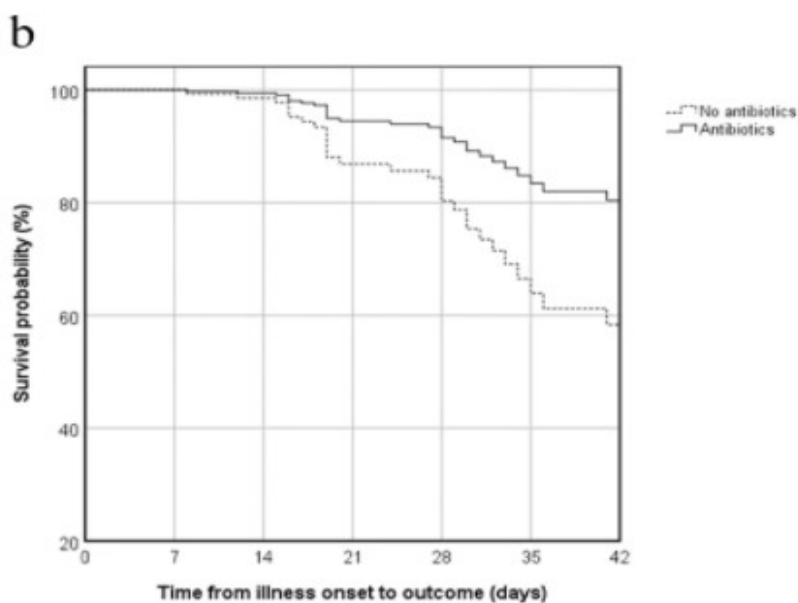


Figura 6: Curva de sobrevida – COVID-19: comparação entre pacientes que receberam ou não antibioticoterapia (TIAN, 2020).

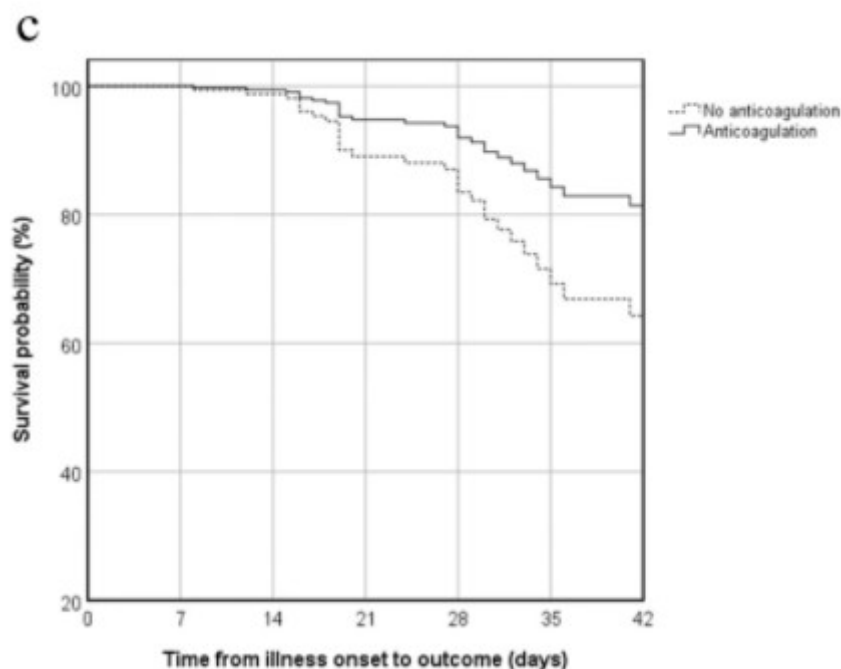


Figura 7: Curva de sobrevivência – COVID-19: comparação entre pacientes que receberam ou não anticoagulação (TIAN, 2020).

Entretanto, o uso empírico de **antibióticos** em pacientes com diagnóstico de COVID-19 só deve ser iniciado em caso de suspeita de coinfeção bacteriana ou sepse (NICE, 2020; WHO, 2021). As diretrizes do consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB), Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) também afirmam que antibioticoterapia profilática não é recomendada pois apresenta nível de evidência muito baixo (FALAVIGNA, 2020).

Quanto à **profilaxia de tromboembolismo**, tanto diretrizes nacionais quanto internacionais recomendam fortemente para os pacientes hospitalizados com COVID-19 (AMIB/SBI/SBPT, 2020; FIOCRUZ, 2020; SOCIEDADE AMERICANA DE HEMATOLOGIA, 2021; NIH, 2021 e WHO, 2021). De acordo com as diretrizes do Comitê de Trombose e Hemostasia da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, a dose média recomendada de Enoxaparina (Clexane®) é de 40 mg/dia via subcutânea (SC), devendo ser ajustada conforme Índice de Massa Corporal (IMC). As principais contraindicações para profilaxia são: sangramento ou risco de sangramento, coagulopatia, uso simultâneo de anticoagulantes, punção lombar recente (ou esperada nas próximas 12h), AVC (hemorrágico), trombocitopenia e hipertensão sistólica não controlada; e, quando presentes, recomenda-se a profilaxia mecânica (ORSI, 2020; PURRUCKER, 2016).

Já a **anticoagulação em doses terapêuticas** (maiores que as doses utilizadas para profilaxia) deve ser iniciada, de acordo com a OMS, caso haja sinais e sintomas sugestivos de

tromboembolismo como: AVC isquêmico agudo (< 3 horas), trombose venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP) ou síndrome coronariana aguda (WHO, 2021; ABBAS, 2021).

Pacientes com formas graves de COVID-19 podem apresentar uma resposta inflamatória sistêmica capaz de lesionar o pulmão e outros órgãos. Por este motivo, foi proposto que o uso de **corticoesteroides** poderia prevenir ou mitigar este efeito deletério. O estudo randomizado multicêntrico RECOVERY realizado na Inglaterra demonstrou redução da mortalidade no grupo de pacientes hospitalizados que recebeu dexametasona. Entretanto, esta diferença só foi significativa naqueles que estavam necessitando de ventilação mecânica (RECOVERY, 2021). O benefício do uso de corticoesteroides parece estar associado à gravidade dos casos, em pacientes que não necessitam de suporte de oxigênio seu uso pode até piorar a evolução da doença (CALZETTA, 2021).

Em relação à **oxigenoterapia**, esta é um dos pilares do tratamento da insuficiência respiratória aguda causada pela pneumonia viral por SARS-CoV-2. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a terapia suplementar com oxigênio deve ser administrada para qualquer paciente com sinais e sintomas de insuficiência respiratória com a meta de atingir SpO₂ maior ou igual a 94%. Para pacientes assintomáticos (hipoxemia silenciosa) o alvo para SpO₂ é de > 90%; e para mulheres grávidas, 92-95% (WHO, 2021). A Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE) e a Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) reforçam em suas diretrizes a meta de saturação periférica de oxigênio (SpO₂) – medida em oxímetro de pulso – com valor mínimo de 90% e máximo de 96%, devendo-se evitar a hiperóxia (SpO₂ de 97% ou mais). Caso o paciente necessite de O₂ via cateter nasal maior que 6 litros (L) / minuto (min) para manter SpO₂ > 90 e/ou apresentar frequência respiratória (FR) > 28 incursões respiratórias por minuto (irpm) ou retenção de CO₂ – avaliada em gasometria arterial – PaCO₂ > 50 mmHg e/ou pH < 7,25 deve ser considerado realizar a intubação orotraqueal (IOT) e a colocação sob ventilação invasiva (ABRAMEDE/AMIB, 2021).

DADOS DO ESTADO DE GOIÁS

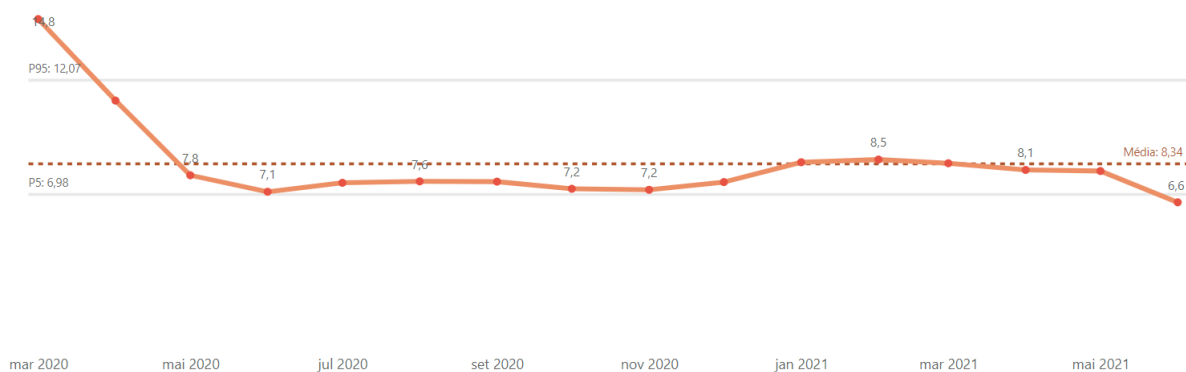
Fonte de Dados: SIVEP

Filtros e Critérios: foram considerados todos os casos SRAG notificados no SIVEP, nos quais houve internação, com data de Internação/Evolução/Sintomas devidamente preenchidas.

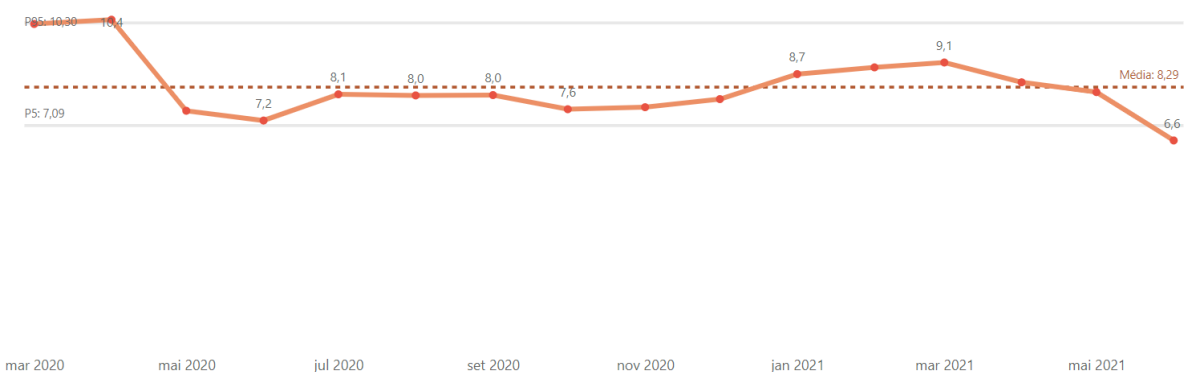
Período de recorte: 20/03/2020 até 28/06/2021.

Evolução: foi considerado cura (alta) e óbitos (incluindo óbito e óbito por outras causas).

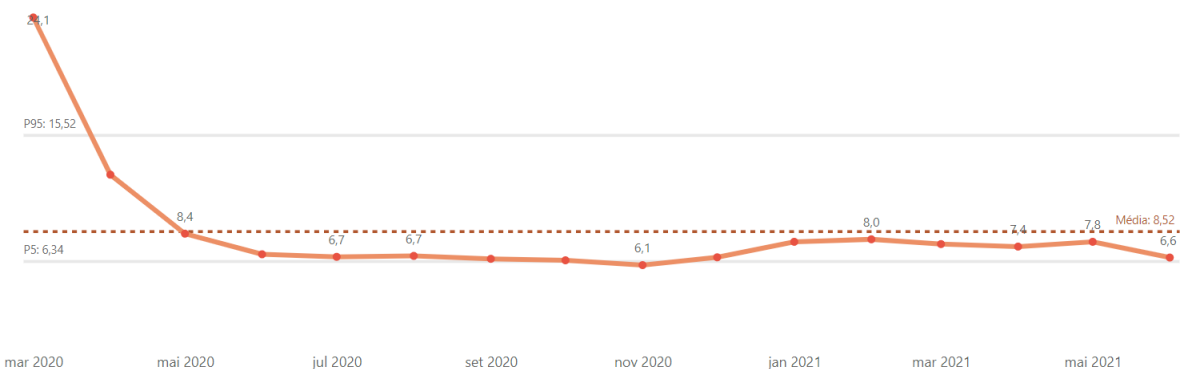
Mês de Referência: data de início de sintomas (mês).



Evolução: Cura e Óbitos (n=48.735)



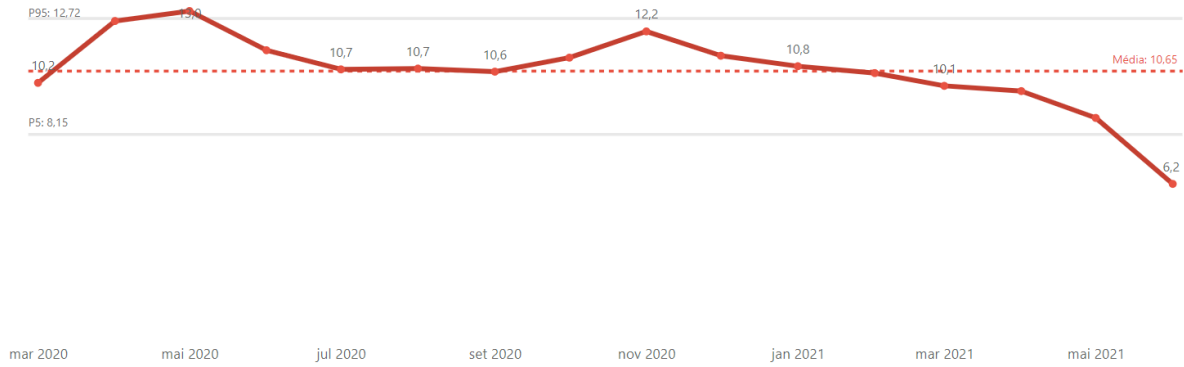
Evolução: Apenas Cura (n=30.317)



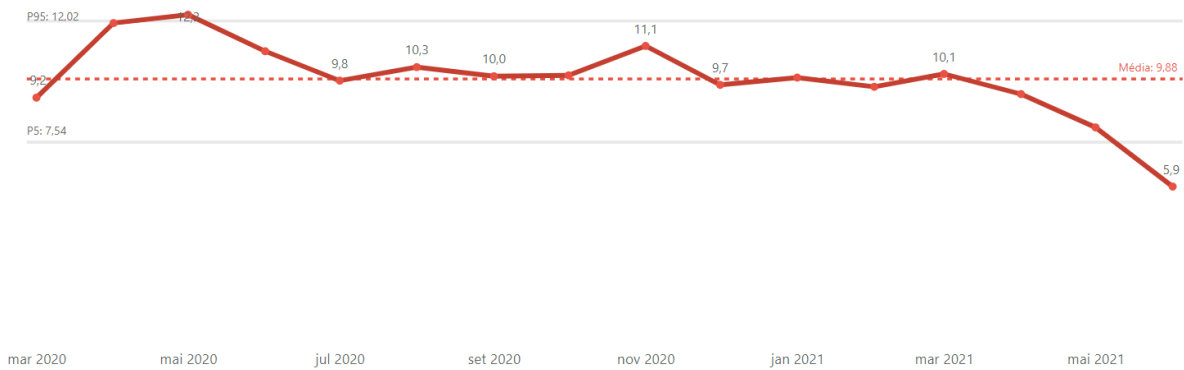
Evolução: Apenas Óbito (n=18.418)

Gráfico 1: Média mensal do intervalo entre o início dos sintomas e a internação (em dias)

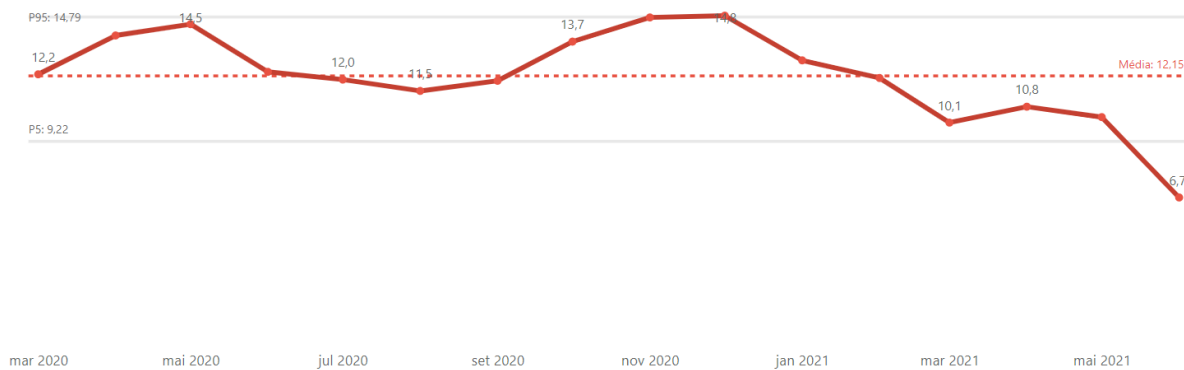
- Filtro adicional: SRAG por COVID-19
- Leitos: todos (UTI SIM, UTI NÃO, Ignorados)
- Intervalo: Data de internação – Data de início dos sintomas.
- Linhas de referência calculada para todo período de análise (Média, Percentil 5 e Percentil 95)



Evolução: Cura e Óbitos (n=48.735)



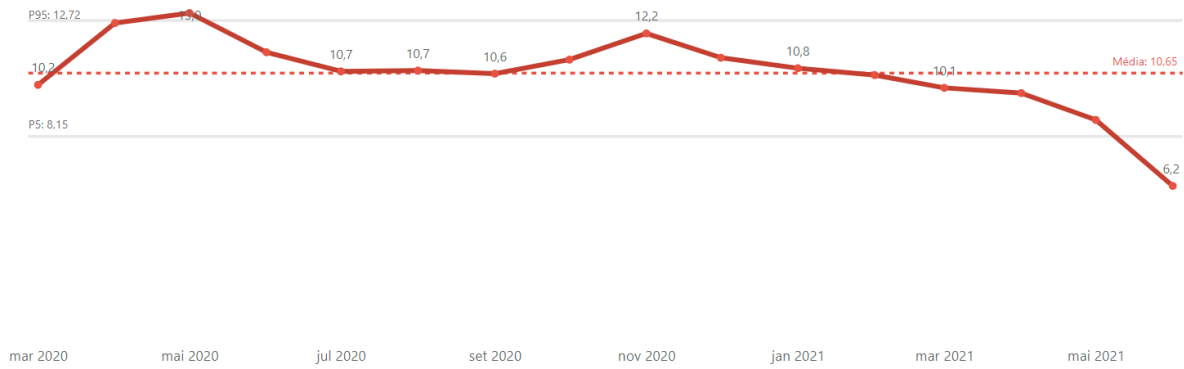
Evolução: Apenas Cura (n=30.317)



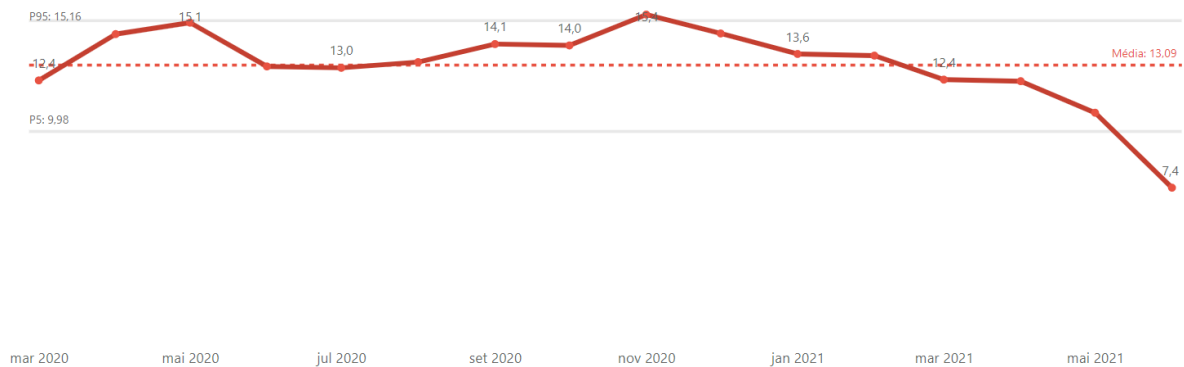
Evolução: Apenas Óbito (n=18.418)

Gráfico 2: Tempo Médio de Internação mensal

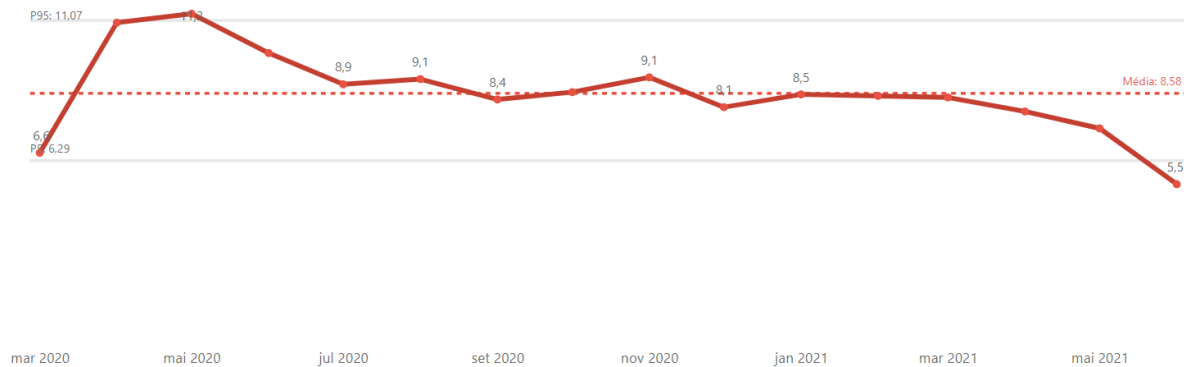
- Filtro adicional: SRAG por COVID-19
- Leitos: todos (UTI SIM, UTI NÃO, Ignorados)
- Tempo Médio de Permanência (TMP): Data de evolução – Data de internação.
- Linhas de referência calculada para todo período de análise (Média, Percentil 5 e Percentil 95)



Leitos: Todos – UTI SIM, UTI NÃO, Ignorados (n=48.735)



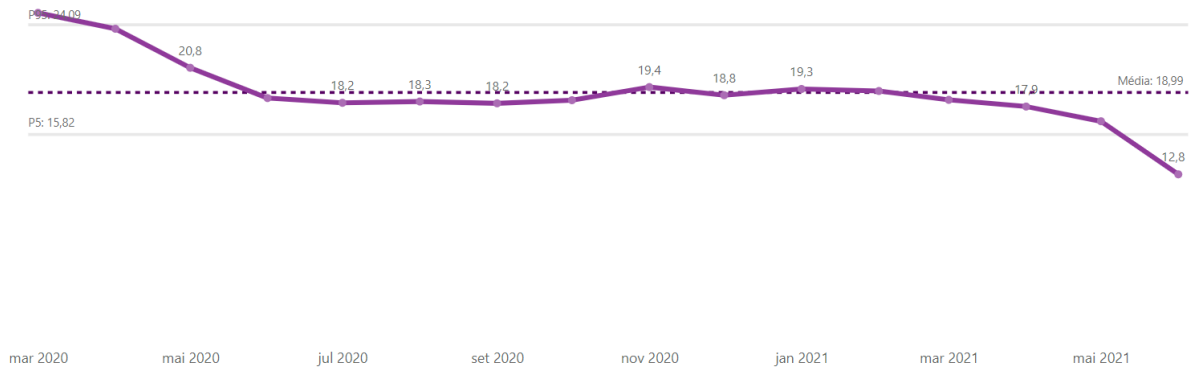
Leitos: apenas UTI SIM (n=19.818)



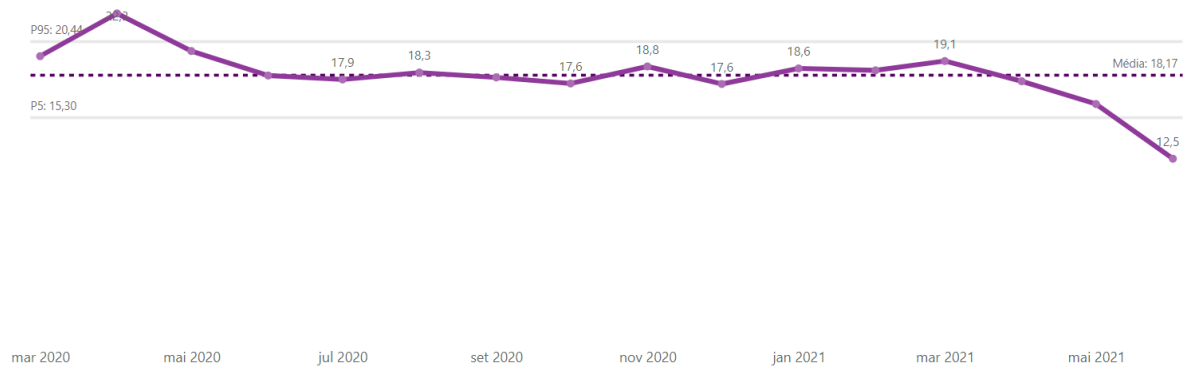
Leitos: apenas UTI NÃO (n=25.322)

Gráfico 3: Tempo Médio de Internação mensal (em dias)

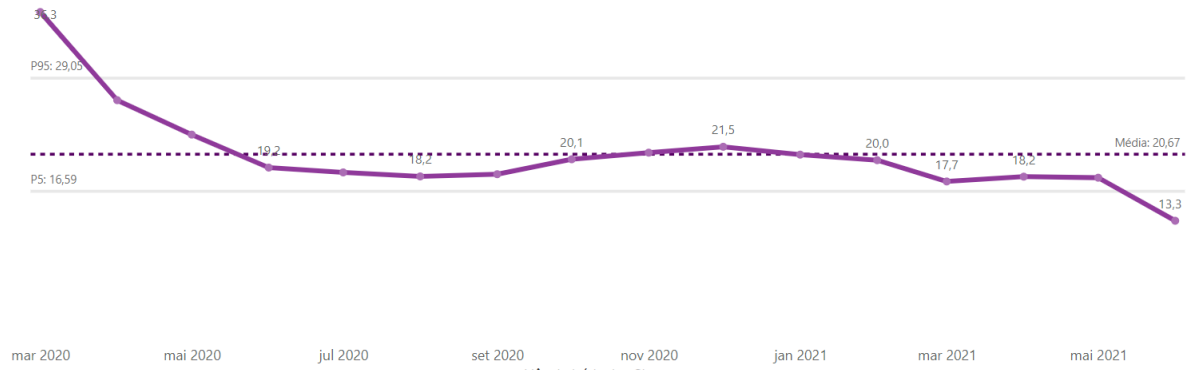
- Filtro adicional: SRAG por COVID-19
- Evolução: cura e óbito
- Tempo Médio de Permanência (TMP): Data de evolução – Data de internação.
- Linhas de referência calculada para todo período de análise (Média, Percentil 5 e Percentil 95)
- Para condição de leito IGNORADO n=3.595



Evolução: Cura e Óbitos (n=48.735)



Evolução: Apenas Cura (n=30.317)



Evolução: Apenas Óbito (n=18.418)

Gráfico 4: Média mensal do intervalo entre o início dos sintomas e a evolução (em dias)

- Filtro adicional: SRAG por COVID-19
- Leitos: todos (UTI SIM, UTI NÃO, Ignorados)
- Intervalo: Data de evolução – Data de início dos sintomas.
- Linhas de referência calculada para todo período de análise (Média, Percentil 5 e Percentil 95)

Nas análises apresentadas no gráfico 1, pode-se observar que, a partir de maio de 2020, o intervalo entre o início dos sintomas e a internação permaneceu, praticamente, estável. Não há diferença significativa desse intervalo temporal entre os casos que evoluem para óbito (média=8,52 dias) e aqueles que evoluem para cura (média=8,29 dias). Os dados do Estado de Goiás mostram-se coerentes com aqueles apresentados na literatura (HUANG, 2020; ZHOU, 2020; RANZANI, 2021).

Observa-se nos gráficos apresentados (Gráficos 2 e 3) que existe uma tendência de redução no Tempo Médio de Permanência, tanto em UTI, quanto em leitos clínicos. Isso acontece tanto nos casos que evoluíram para cura, como nos casos que evoluíram para óbitos. Os dados do Estado de Goiás apresentam-se de acordo com a literatura já publicada, a qual refere-se ao período inicial da pandemia (REES, 2020; PROADI-SUS, 2021). Faz-se necessário um acompanhamento da tendência de redução do TMP, tanto no que se refere aos casos do Estado de Goiás e de outros estados e países, assim como na literatura científica.

No que se refere ao intervalo entre o início dos sintomas e a evolução (alta e óbito) apresentado no gráfico 4, pode-se observar que, a partir de junho de 2020, permaneceu estável, com valores próximos à média do período analisado (média=18,99) e, no ano de 2021 apresenta uma tendência de queda. Um padrão que se repete tanto para os casos que evoluem para óbito, quanto para aqueles que evoluem para cura.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, M. et al. Stroke Anticoagulation. StatPearls Publishing. 2021. Acesso em 29/06/2021.
- ABRAMEDE – ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE MEDICINA DE EMERGÊNCIA / ASSOCIAÇÃO DE MEDICINA INTENSIVA BRASILEIRA – AMIB. Orientações sobre o uso racional do gás oxigênio em pacientes graves com suspeita de infecção por SARS-CoV-2. 2021. Acesso em 24/06/2021.
- CALZETTA, L. et al. Dexamethasone in Patients Hospitalized with COVID-19: Whether, When and to Whom. J Clin Med, 2021. Acesso em 24/06/2021.
- CEVIK, M. et al. Virology, transmission and pathogenesis of SARS-CoV-2. BMJ, 2020. Acesso em 22/06/2021.
- CUKER, A. et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. Blood Advances, 2021. Acesso em 24/06/2021.
- FALAVIGNA, M. et al. Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Rev Bras Ter Intensiva, 2020. Acesso em 24/06/2021.
- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ – FIOCRUZ. Protocolo de Manejo Clínico para o Novo Coronavírus. Ministério da Saúde, 2020. Acesso em 24/06/2021.

HU, B. et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nature Reviews Microbiology, 2021. Acesso em 22/06/2021.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet, 2020. Acesso em 22/06/2021.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH – NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. 2021. Acesso em 24/06/2021.

NICE – NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (UK). COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital. 2020. Acesso em 24/06/2021.

ORSI, F. A. et al. Guidance on diagnosis, prevention and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: a position paper of the Brazilian Society of Thrombosis and Hemostasis and the Thrombosis and Hemostasis Committee of the Brazilian Association of Hematology, Hemotherapy and Cellular Therapy. Hematol Transfus Cell Ther, 2020. Acesso em 24/06/2021.

PROGRAMA DE APOIO AO DESENVOLVIMENTO INSTITUCIONAL DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (PROADI-SUS). Projeto Impacto MR. 2021. Acesso em 24/06/2021.

PURRUCKER, J. C. et al. Early Clinical and Radiological Course, Management, and Outcome of Intracerebral Hemorrhage Related to New Oral Anticoagulants. JAMA Neurol, 2016. Acesso em 29/06/2021.

RANZANI, O. et al. Characterisation of the first 250000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of Nationwide data. The Lancet, 2021. Acesso em 23/06/2021.

REES, E. M. et al. COVID-10 length of hospital stay: a systematic review and data synthesis. BMC Medicine, 2020. Acesso em 23/06/2021.

TIAN, R. Clinical characteristics and survival analysis in critical and non-critical patients with COVID-19 in Wuhan, China: a single-center retrospective case control study. Nature Research, 2020. Acesso em 24/06/2021.

THE RECOVERY COLLABORATIVE GROUP. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. The New England Journal of Medicine, 2021. Acesso em 24/06/2021.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. COVID-19 Clinical management: living guidance. 2021. Acesso em 24/06/2021.

ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet, 2020. Acesso em 23/06/2021.