



COVID-19

POR DR. DUPRAT

Dr. Duprat

COVID-19

[instagram.com/dr_duprat](https://www.instagram.com/dr_duprat)

drduprat.com

[2020]

São Paulo

Índice

[Introdução](#)

[O que é o Vírus](#)

[Nosso sistema imune](#)

[Fisiopatologia do COVID](#)

[Quadro Clínico](#)

[Diagnóstico](#)

[Tratamento](#)

[Anosmia](#)

[Considerações Finais](#)

[Protocolos](#)

[Referências Bibliográficas](#)

INTRODUÇÃO

Em 2020 o mundo teve a experiência de algo jamais degustado. Uma pandemia compartilhada em redes sociais. A crise no setor de saúde, economia e até política, apesar de serem de profunda gravidade, não foram debutantes aqui na nossa civilização. Porém, dividir o dia a dia, as informações, as notícias verdadeiras e falsa, compartilhamento em tempo real de aulas, reflexões, conversas, shows e até live sets de DJ's com mais de 5 milhões de pessoas assistindo, foi algo inédito neste planeta.

Certamente a Covid 19 nos trouxe inovações, observações, tristeza para muitos, alegria de poucos e muita transformação e necessidade de rápida adaptação. O que frequentemente deixamos de reconhecer é que o Homo sapiens serve como hospedeiro de um número incomum de vírus respiratórios. As fungadas, espirros e tossidas que nos perseguem desde o nascimento até a velhice são uma característica distinta da vida como ser humano. Ao todo, os seres humanos são atingidos por dezenas de vírus respiratórios que evoluíram para se especializar na exploração de nós.

Isso é um fato estranho. Considere o pool de doenças do nosso parente primata mais próximo, o chimpanzé. Por causa de nossa relação genética, humanos e chimpanzés têm sistemas imunológicos semelhantes. No entanto, apenas cerca de duas dúzias de vírus já foram identificados em chimpanzés, e muitos deles são de fato vírus humanos que infectaram transitoriamente populações de chimpanzés (às vezes com efeito horrível) quando expostas a observadores humanos.

Os chimpanzés são o hospedeiro natural de apenas alguns vírus e, em geral, são bastante benignos. A maioria dos parasitas adaptados aos chimpanzés são vermes ou protozoários. As razões para esse padrão têm a ver com o tamanho da população e o estilo de vida. Os chimpanzés vivem em pequenos grupos e se movem com frequência, o que torna impossível a adaptação de vírus respiratórios especializados que causam doenças agudas.

Em resumo, nossos primos chimpanzés - que vivem na selva, comem até o cérebro de outro macaco cru no café da manhã, nunca tomam banho e

costumam mastigar suas próprias fezes - sofrem apenas uma fração da diversidade viral que fazemos.

O “pool” de germes dos caçadores-coletores provavelmente estava mais próximo dos chimpanzés, do que da coleção humana moderna de doenças infecciosas. A primeira grande virada ocorreu com a Revolução Neolítica, iniciada há 12.000 anos. A invenção da agricultura em várias regiões do globo transformou as sociedades humanas e seus reservatórios germinativos, ou os micro seres que nos habitam. Mais comida significava mais pessoas e as populações explodiram.

A domesticação de animais nos levou a um contato mais próximo com patógenos zoonóticos, alguns dos quais evoluíram a capacidade de infectar seres humanos. Mas os grandes vírus respiratórios que são uma característica da história humana não foram uma consequência imediata da Revolução Neolítica. Por milênios, o número da população humana era muito baixo e os assentamentos humanos eram muito pequenos para sustentar a transmissão das doenças respiratórias altamente virulentas.

O período de grande construção de impérios na Eurásia, cerca de dois a três mil anos atrás, assentamentos na China, sul da Ásia, Oriente Próximo e Mediterrâneo foram ampliados. Roma antiga se tornou a primeira cidade com um milhão de habitantes.

Isso permitiu não somente nós humanos prosperarmos, mas todos os seres que se alimentam de nós. Os seres que nos ajudam, como nossa microbiota intestinal e os seres que são os parasitas. Que usufruem do nosso sistema, porém com algum prejuízo para nós.

Muitos destes parasitas virais, necessitam de alguma célula para se replicar, e não vivem muito tempo fora de um outro ser. Talvez o desafio evolutivo mais complicado que todos os parasitas tenham de enfrentar é: como transmitir entre os hospedeiros. Como o sarampo, vários vírus parece conseguir atingir sua transmissão através de gotículas expelidas quando as vítimas tosse ou espirram. A transmissão respiratória geralmente requer contato próximo e grandes tamanhos populacionais. Com os humanos vivendo mais próximos, ficou mais fácil do que nunca para os patógenos resolverem esse desafio.

Nos breves 200.000 anos que constituem toda a história do Sapiens no planeta, a maioria dos vírus respiratórios familiares se estabeleceu em populações humanas nos últimos 1% desse período.

Existe uma tentativa há longo tempo destes vírus acharem uma forma ideal. Se matam muito o hospedeiro, também duram pouco, uma vez que precisam deles para sobreviver, como o caso do Vírus Ebola que mata demais as pessoas que infecta e assim eles mesmos não conseguem prosperar. O vírus deve, matar pouco e transmitir muito para que consigam “hackear” o sistema humano de forma rápida e parasitar a espécie dita mais inteligente do mundo.

Após enfrentar a infecção Covid19, analisar a literatura e ver o crescimento das evidências científicas, tratar pessoas e observar muitas outras divido aqui com vocês este compilado de informações.

Veremos neste Ebook, uma viagem completa pela COVID 19, ciência, reflexões, observações e possibilidades. O que podemos aprender com o vírus que parou o mundo, em três meses viajou cada país e adentrou cada pedaço mínimo de civilização. Não perdoou os mais frágeis, matou idosos e doentes crônicos e levou a humanidade para dentro de suas casas.

Convido a todos! Vamos juntos!

Dr. Duprat

PANDEMIAS

As Ilhas Faroé são pequenos terrenos vulcânicos que se destacam no extremo norte do Oceano Atlântico. Nos limites da Europa, as ilhas são isoladas e frias. Em 1846, elas eram um dos lugares mais saudáveis do mundo. Mas naquele ano, um carpinteiro, natural da ilha, voltou de Copenhague com uma tosse forte. Ele estava com sarampo. O vírus estava ausente nas Ilhas Faroé por mais de 60 anos e, nos dias que antecederam a vacina contra o sarampo, poucos moradores da ilha tinham imunidade à doença. Nos cinco meses seguintes, 6.100 dos 7.900 habitantes da ilha

adoeceram. As populações das ilhas são laboratórios naturais de epidemiologia - o estudo da dinâmica populacional de doenças infecciosas.

A Peste Negra do século 14 pode ter matado até 200 milhões de pessoas. A varíola pode ter matado até 300 milhões de pessoas apenas no século XX. Cerca de 50 a 100 milhões de pessoas morreram na pandemia de gripe de 1918 - números que superam o número de mortos na Primeira Guerra Mundial, que estava sendo combatida ao mesmo tempo. O vírus da gripe de 1918 infectou uma em cada três pessoas no planeta e foi a pandemia mais grave da história recente. Foi causada por um vírus H1N1 com genes de origem aviária. Embora não exista um consenso universal sobre a origem do vírus, ele se espalhou pelo mundo em 1918-1919. Estima-se que cerca de 500 milhões de pessoas ou um terço da população mundial tenha sido infectada por esse vírus. O número de mortes foi estimado em pelo menos 50 milhões em todo o mundo, com cerca de 675.000 ocorrendo nos Estados Unidos.

O HIV, uma pandemia que ainda está conosco e ainda não possui uma vacina, matou cerca de 32 milhões de pessoas e infectou 75 milhões, com mais a cada dia. A SARS de 2003 também proveniente da China infectou mundialmente 8.098 pessoas com 774 mortes. É um número menor do que o Covid em apenas um país.

Em 2009, o H1N1, considerado a gripe suína, eclodiu e atingiu mais de 214 países, enquanto tirava 284.000 vidas em todo o mundo, no total, houve cerca de 762 milhões de casos de H1N1, resultando em uma taxa de mortalidade de cerca de 0,02%. O H1N1 tem semelhanças impressionantes com o vírus da gripe anual, que geralmente infecta perto de um bilhão por ano e tira entre 300.000 a 500.000 vidas.

A MERS de 2012 proveniente da Arábia Saudita infectou 2521 pessoas com 866 mortes total. Em números proporcionais, a SARS 2003 foi mais letal do que o Covid 19, mas em números absolutos a epidemia atual de 2020 foi incomparavelmente maior. Isso mostra que a letalidade de um vírus nem sempre é uma estimativa de sucesso deste vírus. A SARS de 2003 infectou mais de 29 países e era muito contagiosa, a cada pessoa contaminada, existiria a transmissão para mais 3 ou 4 pessoas. A MERS teve uma Mortalidade de mais de 30% em 2012 . Quando comparamos

estes números com a Covid 19, que ainda não sabemos a letalidade mas provavelmente entre 1,5 a 3% nós ficamos sem entender o que acontece com a crise atual. Mas as combinações específicas do novo Vírus SARS-CoV-2 que tem uma relação entre contágio, tempo de doença, sintomas e letalidade muito específica para conseguir dominar mais de 210 países com casos ultrapassando a linha dos 2 milhões de infectados e ainda em ascensão.

O que poderíamos ter aprendido com as outras pandemias? Deveríamos estar construindo uma resposta robusta à próxima pandemia. Precisamos de uma nova definição do status “pandemia”, como uma resposta a uma ameaça infecciosa que requer capacidade brutal de controle. Dosar os recursos incrementais necessários, incluindo equipamentos de proteção médica, pessoal, leitos de UTI, alimentos e água, testes de diagnóstico, medicamentos e a porcentagem do produto interno bruto de que precisamos para controle. Imagine se tivéssemos isso para H1N1, SARS e MERS?

O QUE É O VÍRUS?

Os vírus são agentes infecciosos muito pequenos. Minúsculos. (Tem em média 20 a 300nm). Isso é literalmente uma poeira para nossas células. Eles contêm um tipo de ácido nucleico, ou RNA, ou DNA. Os vírus são inertes fora das células. Eles somente conseguem se replicar dentro das células. Por essa dependência, tem alguns cientistas que não consideram um ser vivo. Sozinho eles não conseguem se reproduzir. Esse código genético viral é capaz de programar uma célula humana, para produzir proteínas virais, como um verdadeiro Hacker, entra no código da nossa vida e modifica a função daquela célula para ser uma replicadora viral. Isso pode resultar em nenhuma mudança na célula, ou ser capaz de ocasionar a morte celular. Os vírus também infectam seres mais simples como bactérias, micoplasma e algas.

CORONAVÍRUS

Os coronavírus variam de 80 a 220nm e são compostos de RNA. O SARS-CoV-2 é um β -coronavírus. Os coronavírus (CoV) são divididos em quatro gêneros, incluindo α - / β - / γ - / δ -CoV. A α e β -CoV são capazes de infectar mamíferos, enquanto γ e δ -CoV tendem a infectar aves.

Apenas sete, incluindo, SARS-CoV1, SARS-CoV-2 e MERS, são conhecidos por infectar seres humanos, causam sintomas respiratórios leves semelhantes a um resfriado comum, respectivamente.

Os coronavírus são uma grande família de vírus que geralmente atacam o sistema respiratório. O nome vem da palavra latina corona, para coroa, e o grego antigo korōnē, que significa guirlanda ou coroa, por causa da sua forma. A maioria dos Coronavírus infecta animais, como morcegos, gatos e pássaros. Ninguém sabe exatamente de onde veio o SARS-CoV-2.

Verificou-se que a sequência do genoma de SARS-CoV-2 compartilha 79,5% de identidade com SARS-CoV-1. Com base nos resultados do

sequenciamento do genoma do vírus e na análise evolutiva, o morcego é suspeito como hospedeiro natural de origem do vírus, e o SARS-CoV-2 pode ser transmitido de morcegos por meio de hospedeiros intermediários desconhecidos para infectar seres humanos. Embora uma hipótese importante seja que os morcegos existam, há dúvidas qual foi o progenitor direto do vírus humano.

Dois vírus possíveis “pais” do SARS-CoV-2 foram identificados. O primeiro é o coronavírus do morcego que compartilha 96,2% da identidade geral da sequência do genoma com SARS-CoV-2. No entanto, este pode não ser o ancestral imediato do SARS-CoV-2, porque ele não usa o mesmo receptor ACE2 para entrar nas células. O segundo é um grupo de betacoronavírus encontrados nas espécies ameaçadas de extinção de pequenos mamíferos conhecidos como pangolins, que são frequentemente consumidos como fonte de carne no sul da China. Eles compartilham cerca de 90% da identidade geral da sequência de nucleotídeos com o SARS-CoV-2, mas carregam um domínio de ligação ao receptor previsto para interagir com ACE2 e compartilham 97,4% de identidade na sequência de aminoácidos com a do SARS-CoV-2.

Eles estão intimamente relacionados ao SARS-CoV-2, mas aparentemente são improváveis o ancestral imediato do SARS-CoV-2 em vista da divergência de sequência em todo o genoma. Muitas hipóteses envolvendo recombinação, convergência e adaptação foram apresentadas para sugerir uma provável via evolutiva para o SARS-CoV-2, mas nenhuma é apoiada por evidências diretas.

Ainda não sabemos quais animais podem servir como reservatórios e hospedeiros intermediários da SARS-CoV-2. Embora o mercado atacadista de frutos do mar de Huanan tenha sido sugerido como a fonte original de SARS-CoV-2 e COVID-19, há evidências para o envolvimento de outros mercados de animais selvagens em Wuhan. (Yuen, 2020)

Atenção: o Vírus chama-se : SARS-Cov-2

A doença: Covid-19

PORQUE A COVID 19 ESPALHOU TÃO RÁPIDO E MAIS DO QUE O SARS-COV-1?

Existem diversas hipóteses. Eles duram um bom tempo em superfícies e diferente de outros vírus não exigem um contato direto com outro ser contaminado, mas podem infectar através de uma garrafa de aço inox por exemplo até por alguns dias. Mas o SARS-Cov-1 também, porque o SARS-COV-2 veio com mais força?

Algumas análises genéticas e estruturais identificaram uma característica fundamental do vírus - uma proteína em sua superfície - que pode explicar por que ele infecta células humanas tão facilmente, a porta através da qual o novo coronavírus entra nos tecidos humanos - um receptor nas membranas celulares.

O novo vírus se espalha muito mais rapidamente do que o SARS-Cov-1 (também um coronavírus) de 2003. Para infectar uma célula, os coronavírus usam uma proteína 'spike' que se liga à membrana celular, da nossa célula. As análises genômicas do novo coronavírus revelaram que sua proteína difere dos outros parentes próximos e sugerem que a proteína possui um local que é ativado por uma enzima da célula hospedeira. Como se existisse uma fechadura muito apetitosa para estes vírus nas células humanas.

A proteína spike se liga a este receptor nas nossas células - conhecida como enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) - pelo menos dez vezes mais fortemente do que a proteína spike no vírus SARS-COV-1. A proteína “spike” se liga com alta afinidade ao receptor ACE2, (o receptor é outro alvo em potencial para vacinas ou terapias). Por exemplo, um medicamento que bloqueia o receptor pode dificultar a entrada do coronavírus nas células. Tanto o receptor celular quanto a proteína viral oferecem alvos em potencial para os medicamentos bloquearem o patógeno. Inclusive uma das hipóteses porque alguns poderiam ser resistentes a infecção COVID19 seria variações genéticas nos genes que expressão este receptor, tornando a pessoa com menos “fechadura” para a chave do coronavírus. (Hussen,2020)

Os fumantes por exemplo, produzem mais receptores de ECAII, isso teoricamente facilitaria ou aumentaria o número de fechaduras para o vírus entrar. (Brake,2020)

Uma outra questão diz respeito à importância dos casos assintomáticos e pré-sintomático, na transmissão de SARS-CoV-2. A eliminação assintomática e pré-sintomática de vírus apresenta um grande desafio ao controle de infecções, porque a pessoa já transmite, mas ainda não sentiu nada. Além disso, pacientes com sintomas leves e inespecíficos também são difíceis de identificar e colocar em quarentena. Notavelmente, a ausência de febre na infecção por SARS-CoV-2 (12,1%) é mais frequente do que na SARS-CoV onde apenas 1% dos casos não tinham febre. Quem adoece, sabe que está com vírus e toma precauções para não transmitir.

COMO COMEÇOU?

Dia 30 de dezembro de 2019, Dr. Li Wenliang, alertou os amigos por redes sociais. Seu alerta viralizou e ele foi acusado de fomentar uma calúnia com dados mentirosos. Foi detido e obrigaram a assinar um termo de culpa sobre disseminar informações falsas. Eram casos de adultos em Wuhan, capital da província de Hubei e um importante centro de transporte da China começaram a se apresentar em hospitais locais com pneumonia grave de causa desconhecida. Muitos dos casos iniciais tiveram uma exposição comum ao mercado atacadista de frutos do mar da Huanan, que também comercializava animais vivos.

O sistema de vigilância (instalado após o surto de SARS) foi ativado e amostras respiratórias dos pacientes foram enviadas aos laboratórios de referência para investigações etiológicas. No dia 7 de janeiro, o vírus foi identificado como um coronavírus que apresentava > 95% de homologia com o coronavírus de morcego e > 70% de similaridade com o SARS-CoV. Amostras ambientais do mercado de alimentos do mar de Huanan também apresentaram resultados positivos, significando que o vírus se originou de lá. O número de casos começou a aumentar exponencialmente, alguns dos quais não tiveram exposição ao mercado de animais vivos, sugerindo o fato de que a transmissão homem-a-homem estava ocorrendo.

O primeiro caso fatal foi registrado em 11 de janeiro de 2020. A migração maciça de chineses durante o Ano Novo Chinês alimentou a epidemia. Casos em outras províncias da China, em outros países (Tailândia, Japão e Coreia do Sul em rápida sucessão) foram relatados em pessoas que

retornavam de Wuhan. A transmissão para os profissionais de saúde que cuidam de pacientes foi descrita em 20 de janeiro de 2020. Até 23 de janeiro, a população de 11 milhões de Wuhan estava trancada com restrições de entrada e saída da região. Logo esse bloqueio foi estendido para outras cidades da província de Hubei. Casos de COVID-19 em países fora da China foram relatados naqueles sem histórico de viagens à China, sugerindo que a transmissão local de homem para homem estava ocorrendo nesses países. Aeroportos de diferentes países, incluindo a Índia, implementaram mecanismos de rastreamento para detectar pessoas sintomáticas que retornavam da China e as isolaram e as testaram para a COVID-19. Logo ficou evidente que a infecção poderia ser transmitida por pessoas assintomáticas e também antes do início dos sintomas. Portanto, países como a Índia, que evacuaram seus cidadãos de Wuhan através de vôos especiais ou tiveram viajantes que retornam da China, colocaram todas as pessoas sintomáticas ou isoladas por 14 dias e as testaram quanto ao vírus.

Os casos continuaram a aumentar exponencialmente e os estudos de modelagem relataram um tempo de duplicação da epidemia de 1,8 d. Obviamente era impossível fazer teste em todo mundo, em 12 de fevereiro, a China mudou sua definição de casos confirmados para incluir pacientes com testes moleculares negativos ou pendentes, mas com características clínicas, radiológicas e epidemiológicas da COVID-19, levando a um aumento de 15.000 casos em um único dia. Em 05/03/2020, 96.000 casos em todo o mundo (80.000 na China) e 87 outros países e 1 transporte internacional (696, no navio de cruzeiro Diamond Princess estacionado na costa do Japão) foram relatados.

É importante observar que, embora o número de novos casos tenha diminuído na China ultimamente, eles aumentaram exponencialmente em outros países. Os números são possivelmente uma subestimação dos infectados e mortos devido a limitações de vigilância e testes. Embora o SARS-CoV-2 tenha se originado de morcegos, o animal intermediário pelo qual ele passou para os humanos é incerto. Pangolins e cobras são os suspeitos atuais.

O SARS-COV2:

TEMPO QUE O VÍRUS VIVE NAS SUPERFÍCIES

- Plástico 2 a 3 dias
- Ar 3 horas
- Papelão 24 horas
- Plástico 2 a 3 dias
- Aço inox 2 a 3 dias

Um estudo diz que o vírus dura até 2 a três dias em plástico e aço inox. Para este estudo, os pesquisadores usaram um dispositivo nebulizador para colocar no ar amostras do novo vírus, imitando o que poderia acontecer se uma pessoa infectada tossisse ou o levasse ao ar de outra maneira.

Os pesquisadores descobriram que o vírus viável pode ser detectado até três horas mais tarde no ar, até quatro horas em cobre, até 24 horas em papelão e até dois a três dias em plástico e aço inoxidável.

Resultados semelhantes foram obtidos em testes feitos no vírus que causou o surto de SARS em 2003. Portanto, as diferenças na durabilidade do vírus não são responsáveis pela extensão da disseminação do novo vírus.

O SARS-CoV-2 permaneceu viável em aerossóis durante toda a experiência que durou 3 horas. Ou seja, pode durar no ar por 3 horas pelo menos.

O SARS-CoV-2 vive mais tempo estável no plástico e aço inoxidável do que em cobre e papelão. No cobre, nenhum SARS-CoV-2 viável foi medido após 4 horas e nenhum SARS-CoV-1 viável foi medido após 8 horas. No papelão, nenhum SARS-CoV-2 viável foi medido após 24 horas e nenhum SARS-CoV-1 viável foi medido após 8 horas.

A meia-vida (tempo para morrer metade dos vírus) do SARS-CoV-2 e SARS-CoV-1 foram semelhantes em aerossóis, com estimativas medianas de aproximadamente 1,1 a 1,2 horas. As meias-vidas dos dois vírus também foram semelhantes no cobre. No papelão, a meia-vida do SARS-CoV-2 foi maior que a do SARS-CoV-1. A viabilidade mais longa dos dois vírus foi em aço inoxidável e plástico; a meia-vida média estimada da Covid19 foi

de aproximadamente 5,6 horas em aço inoxidável e 6,8 horas em plástico . As diferenças estimadas na meia-vida dos dois vírus foram pequenas, exceto nas de papelão.

A transmissão de aerossol e em superfícies do SARS-CoV-2 é plausível, uma vez que o vírus pode permanecer viável e infeccioso em aerossóis por horas e em superfícies por dias. Esses achados ecoam aqueles com SARS-CoV-1, e fornecem informações para os esforços de mitigação de pandemia. (Van Doremalen N,2020)

GRUPO DE RISCO

Enquanto passa a pandemia, vamos observando e aprendendo. No dia 30 de março, um estudo foi publicado nos EUA, relacionando o grupo de risco para casos graves de Co19 os pacientes portadores de qualquer doença crônica. Qualquer doença de base. A conclusão é que estas pessoas se isolem no período da doença.

“...As pessoas nos Estados Unidos com doenças de base parecem estar em maior risco de COVID-19 mais grave, assim como em outros países. Essas pessoas devem tomar medidas para se proteger da COVID-19, lavando as mãos; limpeza e desinfecção de superfícies de alto toque; e distanciamento social, incluindo ficar em casa, evitar multidões, reuniões e viagens e evitar o contato com pessoas doentes.

Todas as pessoas devem tomar medidas para se protegerem do SARS-CoV-2 e para proteger outras pessoas. Todas as pessoas doentes devem ficar em casa, exceto para obter assistência médica; não deve ir trabalhar; e deve ficar longe dos outros. Isso é especialmente importante para aqueles que trabalham com pessoas com condições crônicas ou que, de outra forma, estão em alto risco de resultados graves da COVID-19...”

NOSSO SISTEMA IMUNE

Nossa Imunidade pode ser NATURAL, ou seja ela não depende de uma resistência prévia de algum antígeno, uma imunidade inata do nosso organismo, uma resposta inespecífica, algo que não depende de uma programação prévia. São compostas por barreiras contra agentes infecciosos em geral. A pele, mucosas Células NK (natural killer, fagocitose e inflamação em geral compõem este sistema de defesa. Este sistema é influenciado por diversos fatores, idade, hormônios ou atividade metabólica.

A Imunidade pode ser ADQUIRIDA, que ocorre depois que entramos em contato com algum antígeno, e é específica, mediada por anticorpos ou células linfoides.

TUDO ACONTECE COM MÚLTIPLOS MECANISMOS:

A superfície toda respiratória é recoberta por uma película de muco é levado sempre para cima em direção dos orifícios naturais pelas células ciliadas. As bactérias tendem a aderir nestas películas que tem lisossimas ou substâncias bactericidas. Algumas bactérias precisam se acoplar nas células da superfície para infectar. A IgA impede que isso aconteça. Nos temos muitos mecanismos de defesas além das células de defesa. Temos as barreiras como exemplificamos, as substâncias de Ph baixo como o ácido clorídrico do estomago, temos a nossa microbiota, ou a população das nossas bactérias que por si só impedem bactérias patogênicas de invadir nosso organismo.

A imunidade inata é necessária em uma regulamentação precisa para eliminar o vírus, caso contrário resultará em imunopatologia. Foram observadas algumas citocinas e quimiocinas plasmáticas em pacientes com COVID-19, incluindo IL-1, IL-2, IL-4, IL-7, IL-7, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17, GCSF, fator estimulador de colônias de macrófagos (MCSF), IP-10, MCP-1, MIP-1 α , fator de crescimento de hepatócitos (HGF), IFN- γ e TNF- α . De notar, um relatório de anatomia do cadáver de pneumonia por

COVID-19 indicou que o COVID-19 causou uma resposta inflamatória nas vias aéreas inferiores e levou a lesão pulmonar. Coletivamente, as partículas virais invadem a mucosa respiratória e infectam outras células, desencadeando uma série de respostas imunes e a produção de tempestade de citocinas no corpo, que podem estar associadas à condição crítica dos pacientes com COVID-19. (Liu, 2020)

RESPOSTA INFLAMATÓRIA:

Qualquer lesão tecidual, como a penetração de microorganismos por exemplo, gera uma resposta inflamatória inespecífica dos macrófagos e libera citocinas. (IL1 e TNF- α). Apenas este início é o suficiente para desencadear uma cascata gigante de acontecimentos. Os vasos locais dilatam, chegam mais substâncias e a área passa a ser inundada por células de defesa. A formação de fibrina tenta impedir que o patógeno se espalhe. Algumas células (fagócitos) iniciam a digestão intracelular dos microorganismos, em seguida o pH da reação começa a cair e induz a morte destas células que engoliram o antígeno. Chega então os grandes macrófagos e limpam a região e os restos das células destruídas junto com resto de patógenos. Neste baile todo, muitas substâncias são liberadas para uma comunicação eficiente entre as células do sistema de defesa. Por exemplo, as prostaglandinas aumentam nossa temperatura, isso possibilita uma melhor ação das células T e sua proliferação, assim como uma maior produção de anticorpos. Nós durante este período sentimos Febre.

FISIOPATOLOGIA DO COVID

Como o Sars-CoV-2 é um vírus recém-descoberto, os pesquisadores não tiveram tempo de laboratório suficiente para determinar as especificidades de como a batalha se desenrola. Isso deixa questões como por que algumas pessoas saudáveis infectadas com Sars-CoV-2 ficam gravemente doentes e outras não. Muitos do que sabemos sobre o Covid-19 é um conhecimento prévio da SARS 2003 e da MERS que transportamos para o vírus da vez SARS-CoV-2.

Quando o vírus é inalado e infecta células epiteliais respiratórias, as células dendríticas fagocitam o vírus e apresentam antígenos para células T. A função das células T efectoras é matar as células epiteliais infectadas. As células T CD8 + citotóxicas produzem e liberam citocinas pró-inflamatórias que induzem a apoptose celular ou morte celular. Alguns sugerem que na Covid19 existe um tipo específico de morte celular tóxica, mais danosa do que uma simples apoptose, e isso induziria uma liberação de citocinas e recrutamento do sistema imune mais acentuado.

Tanto o patógeno (SARS-COV-2) quanto a apoptose celular desencadeiam e amplificam a resposta imune. A exacerbação da produção de citocinas, o recrutamento excessivo de células imunes e os danos epiteliais incontroláveis geram um círculo vicioso. Em particular, o Sars-CoV-2 ataca os pulmões, um campo de batalha especialmente sensível. Além disso, como o sistema imunológico tenta combater um vírus que nunca havia encontrado antes, pode entrar em ação, causando danos excessivos às células e tecidos adjacentes.

Para aniquilar essas células invadidas e segurar a replicação viral, garantido nossa segurança, o sistema imune inicia a batalha. Produz substâncias que podem comunicar várias células de defesa como um alarme de incêndio em um hotel. A capacidade do seu sistema imune matar o vírus e ao mesmo tempo não agredir seu próprio sistema é o cenário ideal. Porém, alguns de nós, inflamam tanto, que para matar o vírus, destruimos uma parte das nossas células de forma exagerada. E essa batalha contra o Covid 19, acontece principalmente nos pulmões.

Podemos lembrar que o vírus tem uma proteína que se acopla em uns receptores celulares (receptores ECA2) que são bem ricos no epitélio pulmonar. Na sequência, o vírus entra nas células e invade nosso DNA, transformando nossa célula em uma grande replicadora viral. Imagine uma impressora de vírus.

A infecção por SARS-CoV-2 leva à uma menor expressão da enzima que converte a Angiotensina II (ECA2), resultando em acúmulo de angiotensina II. A estimulação do receptor da angiotensina II aumenta a permeabilidade vascular pulmonar.

Nos estágios iniciais da infecção por coronavírus, células dendríticas e células epiteliais são ativadas e expressam um conjunto de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, uma das principais para iniciar o processo todo é a interleucina 1. Outras interleucinas pró inflamatórias (ou seja, que induzem uma defesa, e de certa forma uma agressão no local onde é recrutada), também são produzidas, como IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, ambas IFN- α / β , fator de necrose tumoral (TNF), quimiocina C-C com motivo 3 (CCL3), CCL5, CCL2 e IP-10 etc. Assim, a superprodução dessas citocinas e quimiocinas contribui para o desenvolvimento dos sintomas. (Cheung,2020)

A progressão para casos graves está associada à regulação de citocinas e pró-inflamatórias, conhecidas como Síndrome de Liberação de Citocinas Ou tempestade de citocinas por COVID-19, caracterizado por níveis aumentados de várias citocinas (interleucina-1 β IL-2, IL-6, IL-7, IL-8 , fator de necrose tumoral- α) e quimiocinas (ligante CXCR-quimiocina 10 e ligante CC-quimiocina. O manejo desta tempestade de citocinas é uma das principais necessidades não atendidas em relação à infecção por COVID-19. (Metha,2020)

Apesar de estudos clínicos associarem IL-6 com alta gravidade da doença em pacientes infectados pela influenza e seus níveis correlacionarem-se diretamente com a ocorrência de sintomas na infecção pelo vírus influenza humano, o papel dessa citocina ainda é ambíguo. Foi demonstrado em modelos de camundongos que a IL-6 é essencial para prevenir a morte celular de neutrófilos induzida por vírus e a mortalidade associada ao H1N1. Além disso, a IL-6 é crucial em infecções secundárias para recuperar

células T CD4 de memória específicas do vírus, favorecendo a eliminação do vírus e a sobrevivência do hospedeiro, como apoiado pela incapacidade de camundongos com deficiência de IL-6 em controlar os títulos virais da influenza no pulmão. As evidências sugerem que, apesar de provavelmente ser prejudicial na fase da insuficiência respiratória, o papel da IL-6 pode ser crucial, na fase inicial da infecção viral, para neutralizar a patogênese das formas graves e letais de influenza. Por isso importante analisar a fase da doença para o manejo clínico. (Lauder,2013) Desta forma, apenas trabalhar para inibir as citocinas não é uma solução para estas infecções.

No sangue de pacientes com COVID-19, houve um aumento acentuado da interleucina 1β (IL- 1β), interferon γ (IFN- γ), proteína induzível por interferon 10 (IP-10) e proteína quimioatraente 1 de monócitos (MCP -1), assim como IL-4 e IL-10, quando comparados aos de pacientes com SARS. Isso sugere alguma diferença potencial de SARS e MERS na patogênese do coronavírus. (Huang 2020).

Uma inflamação intensa significa, recrutamento de células, vasodilação, migração celular e extravasamento de plasma, morte celular e citocinas. Imagine esse nível de desordem nos pulmões. Nos alvéolos pulmonares. Uma superfície altamente especializada para ser permeável, fina, capaz de realizar uma troca importantíssima dos átomos de carbono e oxigênio.

Com toda a inflamação nos seus pulmões, menos oxigênio entra. Menos gás carbônico sai. Menor elasticidade pulmonar. Uma alta liberação de citocinas. A história vira um ciclo vicioso. Se você mata bastante vírus, também agride seu organismo e adoce. Se não produz muitas citocinas, o vírus domina e replica mais ainda. A IL-10, produzida por T-helper-2 (Th2), é antiviral, com uma infecção por coronavírus levando a uma diminuição acentuada do vírus. Curiosamente, os pacientes com COVID-19 às vezes têm um nível significativamente elevado de IL-10. A amplificação da resposta inflamatória promoveria apoptose ou necrose celular das células afetadas, o que aumentaria a inflamação, seguida pelo aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos e pelo acúmulo aberrante de monócitos inflamatórios, macrófagos e neutrófilos nos alvéolos pulmonares (Channapanavar,2016). Isso tudo vai gerar dispneia, ou aumento da frequência respiratória. O que mais senti na minha percepção foi o

diminuição do tempo inspiratório. E gerando a sensação como se o pulmão não enchesse na sua totalidade, e não esvaziasse com precisão. Em resumo, perdendo a superfície e eficiência nas trocas gasosas, e com menor elasticidade pulmonar. As citocinas causam a febre, com liberação de uma substância chamada prostaglandina (PGE2). Ao mesmo tempo começam as dores musculares. Os músculos são quebrados com a presença das citocinas inflamatórias e seus aminoácidos são transformados no fígado em opsoninas, substâncias que contribuem com nossa função imunológica, recrutando células como macrófagos que ajudam a fazer uma verdadeira limpeza, na área da inflamação. A dor muscular pode acontecer nos músculos extrínsecos oculares, o que gera aquela famosa, dor nos olhos do doente, e por vezes fotofobia.

Para visualizar tudo isso, imagine se sua casa fosse invadida. Você entra na sua sala tem alguém quase escondido deitado no sofá. Neste momento existem várias formas de resolver a situação: 1) você retira o sujeito pedindo para ele sair, ou forçando ele se mandar 2) pega um galão de álcool e ateia fogo na sala.

Algumas pessoas, se defendem do vírus optando pela opção numero 2. Em geral, quanto mais atacado e em alerta for o seu sistema imune, maior chance de você reagir da segunda forma. Quanto mais seu sistema imune for inflamado cronicamente, maior a chance de você atear fogo na sala. Principalmente se o mesmo local é o foco de inflamações frequentes. Aqueles pacientes com asma, tendem a reagir de forma mais vigorosa a uma infecção pelo Covid 19.

Outras pessoas que já não tem um pulmão saudável também tendem a sentir mais os efeitos disso tudo. Fumantes crônicos, DPOC, cardiopatas tendem a ter um quadro mais severo. Ainda no grupo de Risco, podemos colocar qualquer pessoa que tenha o sistema imune muito ativo, doenças inflamatórias crônicas em geral, sinusites, Retocolite, rinites, atopias em geral. Os atópicos provavelmente tem uma dificuldade maior em reconhecer, o que é um invasor potencial, e o que é uma molécula diferente não invasora. Alguém que tenha rinite alérgica por vezes ataca qualquer molécula ou partícula de perfume, e as vezes, produzem a mesma inflamação com sua alimentação, atacando muitas proteínas, e por vezes

passar de forma mais despreparada ou amena com patógenos. Arrisco a colocar no grupo de risco: qualquer desordem do sistema imune, doenças auto imune e imunodeficiências também entrariam neste grupo. Se a doença Covid 19 é uma luta entre atacar o vírus e não se agredir, ela exige uma imuno modulação e não uma ativação excessiva do sistema e nem alguém do necessário permitindo alta replicação viral. Por fim, o grupo de risco também abrange gestantes, ainda não sabemos os dados específicos, mas é interessante que a gestante se coloque no risco, idosos, que tem seu sistema imune mais frágil e menos modulado ou equilibrado, com facilidade de pegarem infecções secundárias, e os profissionais da área da saúde.

Para os profissionais da área da saúde, minha observação iniciou com o caso do Dr. Li Wenliang, o médico chinês que foi pioneiro em relatar o vírus como explicamos. Com 34 anos Dr. Li teve um quadro severo de Covid 19 e faleceu. Na sequência, dois cirurgiões conhecidos em São Paulo, necessitaram de ventilação mecânica e ainda não recuperaram da doença. Uma enfermeira conhecida seguiu o mesmo quadro. Dois cirurgiões plásticos a mesma coisa. Comecei a reparar que os profissionais da área da saúde que circulavam em grandes centros estavam mais gravemente acometidos. (uma mera observação). Com isso, refleti sobre a hipótese de que estes profissionais devem estar expostos a cargas virais mais altas ou a qualidades diferentes de cargas virais, o que causaria um certo colapso do sistema imune e uma agressão maior após o aumento da replicação viral, causando a tempestade de citocinas.

Uma outra observação em relação a gravidade: Homens parecem ser mais gravemente acometidos do que as mulheres. Da mesma maneira, percebi que os quadros de moderados a graves, aconteciam mais nos maridos do que nas esposas dos meus pacientes. Primeiro começou com observação. Agora tudo indica que os índices pelo menos de mortalidade em homens são consideravelmente maiores do que nas mulheres.

O SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA - ALDOSTERONA:

É mais um mecanismo do nosso organismo de controlar a pressão hidrostática no nosso sangue. Nos rins a renina se transforma em angiotensina I, uma enzima que contém 10 aminoácidos. A angiotensina I

tem um poder vasoconstritor leve, nada suficiente para produzir grandes respostas fisiológicas. A angiotensina I então é convertida em angiotensina II pela Enzima conversora de angiotensina (ECA), isso acontece predominantemente nos pulmões. Esta sim tem a capacidade poderosa de fazer vaso constrição. Aumentando a pressão periférica do sangue. A angiotensina II é então convertida e Angiotensinogenio 1-7, pela enzima ECA2, que também converte Angiotensinogênio I em Angiotensinogenio 1-9.

Essa enzima ECA2, é justamente o que o vírus utiliza para entrar na célula como veremos.

NUTRIENTES E ECA (enzima conversora de Angiotensina)

As infecções virais dependem da entrada do vírus na célula, transformando as em máquinas para replicar várias cópias virais que são subsequentemente eliminadas pela célula hospedeira. Sabe-se que os coronavírus como SARS-CoV-2 e SARS-CoV-1 utilizam a enzima conversora da angiotensina-2 do organismo para se conectar com seu receptor e entrar nas células dos pulmões. A afinidade de ligação à ACE2 demonstrou ser um dos determinantes mais importantes da infectividade por SARS-CoV. (Seko,2019). O SARS-CoV-2 utiliza o receptor da ACE2 para entrada e a serina protease TMPRSS2 para a iniciação da proteína S.

A expressão do receptor de entrada celular para SARS-CoV-2, ACE2, é encontrada principalmente a pneumócitos tipo II no pulmão, enterócitos absorventes no intestino e células secretoras de cálice da mucosa nasal. (Zieghler,2020)

A proteína “spike” (S) dos coronavírus facilita a entrada viral nas células-alvo. A entrada depende da ligação da proteína S a um receptor celular. Além disso, a entrada requer a ativação da proteína S por proteases celulares, o que implica a clivagem da proteína S no local e permite a fusão das membranas virais e celulares. O SARS-S envolve a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) como receptor de entrada (Li et al., 2003) e emprega a serina protease celular TMPRSS2 para a iniciação da proteína S (Glowacka et al., 2011, Matsuyama et al., 2010, Shulla et al., 2011). A

interface SARS-S / ACE2 foi elucidada no nível atômico, e a eficiência do uso do ACE2 foi considerada um determinante chave da transmissibilidade do SARS-CoV (Li et al., 2005a, Li et al., 2005b).

A enzima de conversão da angiotensina (ECA) desempenha um papel significativo hipertensão arterial, convertendo a precursora angiotensina I (Ang I) em angiotensina II (Ang II), que é o peptídeo responsável pelos mecanismos que aumentam a pressão sanguínea. A inibição da ECA é uma maneira interessante de controlar a pressão arterial e o risco cardiovascular. Porém pela porta de entrada do Vírus ser justamente este receptor de ECA2, diminuir a enzima que ocupa este receptor pode (hipótese não comprovada) ser uma ideia não muito boa e facilitar uma possível infecção.

Se os receptores de ECA2 estão ocupados, uma hipótese seria que o vírus não teria sua “fechadura” nas células para se acoplar. Os bloqueadores de ECA, são medicações geralmente usadas para pressão arterial. (hipertensão) que poderiam aumentar a expressão de ECA2.

Por isso alguns artigos sugerindo que pacientes que tomam bloqueadores de ECA poderiam ter casos mais severos por aumentarem a expressão deste receptor. Algumas sociedades emitiram um comunicado sobre a falta de evidência, e que todos os pacientes deveriam manter seus medicamentos. Em 17 de março de 2020, a Associação Americana do Coração, a Sociedade de Insuficiência Cardíaca da América e o Colégio Americano de Cardiologia divulgaram uma declaração conjunta defendendo que os pacientes continuem os IECA e bloqueadores de receptores de Angiotensina, conforme prescrito sem mudar seus medicamentos no ambiente do COVID- 19 deve ser concluído somente após avaliação cuidadosa.

Existe a observação e a hipótese, de que reduzir os níveis de ECA2 poderia talvez dificultar a entrada do vírus na célula, porém os pacientes que tem menores níveis de ECA2, como os hipertensos, tendem a ter casos mais graves de Covid19. (Imai et al., 2005; Kuba et al., 2005).

Alguns estudos inclusive utilizando ECA2 estão em curso. Está bem estabelecido agora que, embora o ACE2 seja direcionado pelo SARS-CoV-2 para obter entrada nas células, ele desempenha um papel anti-inflamatório

importante na sinalização do SRA, convertendo a angiotensina II, o principal causador de inflamação, 2 em angiotensina 1-7 , que possui propriedades anti-inflamatórias.

O aumento da ECA2 em indivíduos com diabetes e hipertensão tratados com IECA / BRA é, de certa forma, restauradora da função fisiológica. Portanto, essas observações levantam um aparente paradoxo: dado que o próprio ECA2 é a porta de entrada da SARS-CoV-2 nas células, como a redução nos níveis de ECA2 em pessoas idosas e com Hipertensão predispõe a uma maior gravidade do COVID-19?

Os indivíduos mais velhos, especialmente aqueles com hipertensão e diabetes, reduziram a expressão da ECA2 e a aumento da angiotensina II. O aumento dos níveis de ECA2 com o tratamento com IECA / BRA é mais provável que seja corretivo a essas alterações. Uma hipótese é de que, com a sobreposição da doença de COVID-19, a ligação da SARS-CoV-2 à ACE2 exagere agudamente esse quadro pró-inflamatório, predispondo essas subpopulações a maior gravidade e mortalidade da doença de COVID-19, que ficam com níveis de ECA2 muito baixos.

Na realidade, muitos compostos e até nossa alimentação podem interferir nos receptores de ECA. Se fossemos escolher neste momento, seria interessante ter os receptores mais ocupados pelas enzimas e não estimular a expressão de mais receptores. Em resumo, diminuir o número de fechaduras por onde os vírus poderiam entrar. Lembrando que isso tudo são reflexões, não comprovadas de que na prática funcione assim, são cruzamentos de dados com mecanismos patogênicos do vírus.

Uma dieta rica em gordura tem uma grande influência sobre as variações no nível de ECA, o que é revelado por um estudo onde aumento estatisticamente significativo dessa enzima quando comparado ao grupo controle. Uma dieta rica em gordura levou a um aumento no nível de ECA1 já na quinta semana, um aumento de Angiotensinogênio II durante todo o período do estudo, quando comparado a todos os outros grupos. Isso levou a um aumento do nível de Angiotensinogênio II já na quinta semana da intervenção. Alguns estudos mostraram que a Própolis de abelha poderia reduzir os níveis de ECA. Isso possibilitaria o aumento de receptores livres

ao vírus? Não sabemos. Os dados da literatura mostram que os polifenóis todos enfraquecem a atividade da ECA. (Rangel Huerta,2015)

Vários compostos como as antocianinas do blueberry, ECGC do chá verde, o hibisco, a quercetina e a própolis inibem em algum grau a ECA. (Balasuriya,2019).

Desta maneira, posso usar estes componentes para prevenção? De forma geral, não seria o ideal. O uso dos compostos com alto poder de antioxição e anti inflamação na prevenção não é tão interessante, mas ainda assim depende de uma análise a cada caso.

Primeiro, se o paciente é muito inflamado, é melhor que fique mais saudável, do que ter um possível contato com o vírus com seu sistema imune muito ativo. Mas nas pessoas normais, é melhor que esteja prontos para atacar o vírus com uma inflamação modulada nos primeiros instantes, do que estarem extremamente antioxiçados e anti inflamados. Mais uma vez, isso é apenas uma reflexão, não científica.

Destes compostos, a Propolis talvez seja o mais aceitável de ser utilizado como estratégia preventiva por suas ações também antivirais. Porém com cautela nas pessoas muito inflamadas, pois existe um estímulo grande de interleucinas e essa possível ação inibitória da ECA. Ainda precisamos acompanhar os novos estudos para o completo entendimento da fisiopatogenia na Covid19.

QUADRO CLÍNICO

Os sintomas mais comuns relatados são febre, tosse ou aperto no peito e dispneia. É relatado que a maioria dos casos apresenta um curso leve de doença. Os dados sobre sintomas mais frequente, provavelmente estão distorcidos, primeiro pelo numero gigantesco de casos não testados. Segundo pela dificuldade do acesso a saúde de todos os casos. Alguns estudos com uma amostragem limitada sugeriram que os sintomas mais comuns no início da doença foram febre (98%), tosse (76%), dispneia (55%) e mialgia ou fadiga (44%). Notavelmente, poucos pacientes apresentavam sintomas proeminentes do trato respiratório superior, como coriza. (Chen,2020) O SARS-CoV-2 é um vírus que não causa um excesso de muco, na minha percepção como pacientes, senti o contrario, um espessamento com muco principalmente em seios nasais e ressecamento da cavidade nasal. Em estudos clínicos a produção de escarro surgiu em 28%, dor de cabeça 8% . O tempo médio desde o início dos sintomas até a primeira internação foi de 7,0 dias. (Variando de 2 a 14 dias).

Um estudo de acompanhamento do mesmo centro, que incluiu esses pacientes e mais 58 casos, encontrou uma taxa de mortalidade geral de 11%, com 23% dos pacientes que necessitam de internação na UIT, com uma preponderância de homens mais velhos com comorbidades. Metade dos pacientes estava diretamente associada ao mercado de frutos do mar, incluindo 47 vendedores ou gerentes de mercado.¹¹ Em um estudo epidemiológico dos primeiros 425 casos em Wuhan, quase a metade estava em adultos com 60 anos ou mais, mas, principalmente, a definição de caso no mercado. o tempo especificou uma doença grave o suficiente para exigir atenção médica, perdendo potencialmente apresentações mais leves ou tendenciosidade contra pacientes mais jovens com menos comorbidades.¹²

Crianças e adultos jovens tendem a ter sintomas muito mais leves, mas aqueles com asma grave ou sistema imunológico enfraquecido ainda podem ter sérias complicações. Como vimos o quadro clínico pode variar de assintomático total até necessidade de ventilação mecânica.

Em geral vou narrar uma evolução de um quadro leve a moderado.

MINHA EVOLUÇÃO:

Dia 0: Bem sem sintomas

Dia 01: Um encurtamento no tempo inspiratório, pulmão “duro”, leve dispneia e leve tosse irritativa.

Dia 02: Mantive a tosse irritativa, e a dispneia sutil, Iniciou um cansaço.

Dia 03: Dores musculares (de 0 a 10 =3) somando o quadro anterior

Dia 04: Dores musculares incapacitantes e febre e fotofobia, surgimento da hiposmia (diminuição do olfato)

Dia 05: Piora da febre aumento da febre a noite, ainda com muita dor muscular.

Dia 06: Piora do quadro pulmonar com encurtamento maior da respiração, melhora da febre, surgimento de ressecamento das secreções nasais e seios nasais.

Dia 07: Melhora das dores musculares, anosmia, melhora da fotofobia, aparecimento de fraqueza e emagrecimento. Perda de apetite.

Dia 08: Ainda sem apetite, anosmia.

Dia 09-15: Oscilação do quadro respiratório, espessamento e ressecamento das secreções mucosas nasais e seios nasais.

Dia 16-21: Permanece quadro de oscilação pulmonar com tosse seca, respiração curta, melhora gradual do olfato, melhora das secreções, ainda com muita fraqueza e cansaço.

Dia 27: Início da melhora da disposição física, ainda com caquexia, pouca tosse, e encurtamento da respiração.

Dia 32: Melhor considerável da fraqueza e cansaço, melhora gradual do olfato.

COVID-19 e o CÉREBRO:

Sempre que não temos muitos dados sobre o novo coronavírus, vale olhar a última infecção MERS-COV e a SARS-CoV. Casos descritos de invasão do sistema nervoso central (SNC) por estas duas últimas existem na literatura. A rota exata pela qual o SARS-CoV ou o MERS-COV entra no SNC ainda não foi informada. Entretanto, a via hematogênica (pelo sangue) ou linfática parece impossível, especialmente no estágio inicial da infecção, uma vez

que quase nenhuma partícula viral foi detectada nas células não neuronais nas áreas cerebrais infectadas. Por outro lado, evidências crescentes mostram que os CoVs podem primeiro invadir os terminais nervosos periféricos e, em seguida, obter acesso ao SNC por uma rota conectada à sinapse.

Existe a hipótese de que o COVID 19 possa acessar nosso SNC, e um artigo que descreve um caso de encefalite viral, sugere que pessoas com COVID 19, se cuidem com antivirais precoces. (Li,2020)

O cérebro expressa receptores ACE2 que foram detectados nas células da glia e neurônios, o que os torna um alvo potencial do COVID-19. Estudos anteriores demonstraram a capacidade do SARS-CoV de causar morte neuronal em camundongos ao invadir o cérebro pelo nariz próximo ao epitélio olfativo.

Além disso, uma descoberta publicada em um paciente que teve perda de controle involuntário da respiração durante o recente surto do Coronvírus levou o autor do estudo a relacionar um possível mecanismo central para casos de insuficiência respiratória. (Li, 2020)

DIAGNÓSTICO

A respeito de como o COVID-19 deve ser diagnosticado e quais reagentes de diagnóstico devem ser disponibilizados. A detecção de RNA de SARS-CoV-2 baseada em RT-PCR em amostras respiratórias fornece o único teste de diagnóstico específico na fase inicial do surto. É o que chamamos de "O TESTE COVID19": O diagnóstico específico é realizado por testes moleculares específicos em amostras respiratórias (esfregação da garganta / esfregação nasofaríngeo / escarro / aspirados endotraqueais e lavagem broncoalveolar). O vírus também pode ser detectado nas fezes e, em casos graves, no sangue. Este exame desempenhou um papel muito crítico na detecção precoce de pacientes infectados com SARS-CoV-2 fora de Wuhan. Isso também levou os chineses autoridade para reconhecer a gravidade da situação. Devido a dificuldades na amostragem e outros problemas técnicos neste teste, em um ponto do início de fevereiro, pacientes diagnosticados clinicamente com opacidades pulmonares típicas em vidro fosco na TC do tórax também foram contados como casos confirmados, a fim de que os pacientes fossem identificados e colocados em quarentena o mais cedo possível.

Os kits ELISA para detecção de anticorpos IgM e IgG e outras proteínas SARS-CoV-2 também estão disponíveis mais recentemente. Isso tornou possível o diagnóstico específico de infecção contínua e passada. Quem tem IGM tem infecção ativa, quem tem apenas IgG já se curou. Particularmente, a soroconversão para anticorpos IgM ocorre normalmente alguns dias antes que a IgG.

A contagem de células brancas é geralmente normal ou baixa. Pode haver linfopenia; uma contagem de linfócitos <1000 foi associada a doença grave. A contagem de plaquetas geralmente é normal ou levemente baixa. A PCR e a VHS geralmente são elevadas, mas os níveis de procalcitonina geralmente são normais. Um alto nível de procalcitonina pode indicar uma co-infecção bacteriana. O ALT / AST, tempo de protrombina, creatinina, dímero D, CPK e LDH podem estar elevados e altos níveis estão associados à doença grave. A linfocitopenia é um dos marcadores mais proeminentes do COVID-19, também é um dos critérios de diagnóstico para o COVID-19

na China. As células T e NK em pacientes com COVID-19 podem estar reduzidas. O grau de redução foi ainda mais baixo nos casos graves. Em alguns pacientes críticos, as células NK eram extremamente baixas ou até indetectáveis. (Shingal,2020)

As características laboratoriais de alguns estudos geralmente incluíam leucopenia (25%), linfopenia (25%) e aspartato aminotransferase elevado (37%). Os pacientes da UTI haviam aumentado os níveis de protrombina e dímero D na admissão em relação aos pacientes que não eram da UTI.

A radiografia de tórax (Raio-X) geralmente mostra infiltrados bilaterais, mas pode ser normal no início da doença. A TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA é mais sensível e específica. A tomografia computadorizada geralmente mostra infiltrados, opacidades em vidro fosco e consolidação sub-segmentar. De fato, tomografias anormais foram usadas para diagnosticar COVID-19 em casos suspeitos com diagnóstico molecular negativo.

Anormalidades na TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA (TC) do tórax foram observadas em todos os pacientes, embora a indicação para imagem não tenha sido especificada. 98% tiveram envolvimento bilateral, com opacidade em vidro fosco e áreas de consolidação subsegmentares comumente vistas. As complicações incluíram síndrome do desconforto respiratório agudo (29%) e infecção secundária (10%). (Chen, 2020)

Existe a hipótese de que o COVID 19 possa acessar nosso SNC, e um artigo que descreve um caso de encefalite viral, sugere que pessoas com COVID 19, se cuidem com antivirais precoces. (Li,2020)

O cérebro expressa receptores ACE2 que foram detectados nas células da glia e neurônios, o que os torna um alvo potencial do COVID-19. Estudos anteriores demonstraram a capacidade do SARS-CoV de causar morte neuronal em camundongos ao invadir o cérebro pelo nariz próximo ao epitélio olfativo.

Além disso, uma descoberta publicada em um paciente que teve perda de controle involuntário da respiração durante o recente surto do Coronavírus

levou o autor do estudo a relacionar um possível mecanismo central para casos de insuficiência respiratória. (Li, 2020)

Transmissão:

A transmissão de humano para humano está agora bem estabelecida para o COVID-19, com um R_0 (o número esperado de casos secundários produzidos por uma única infecção (típica) em uma população completamente suscetível) de 2,0 a 3,0. (2,68 mais precisamente). Ou seja, cada pessoa infectada irá transmitir para duas ou três pessoas. A maioria dos coronavírus humanos é transmitida principalmente pela via respiratória ou pelo contato com secreções infectadas. O vírus também foi detectado em amostras de fezes de pacientes. A disseminação de fômitos por superfícies contaminadas também é provável, com base na SARS-CoV. A disseminação hospitalar também é uma preocupação significativa. Um caso documentou um período de incubação de apenas 3 dias. No entanto, ainda não está completamente claro quando um paciente se torna infeccioso nesse período. O transporte assintomático de vírus foi documentado; em um menino de 10 anos que também mostrou infiltrado pulmonar na TC.

Desde o início, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) disseram que o SARS-CoV-2 é um vírus respiratório e, como tal, é transmitido principalmente entre pessoas através de "gotículas respiratórias" quando pessoas sintomáticas espirram ou tosem. Essa idéia, de que grandes gotículas de muco carregado de vírus são o principal modo de transmissão, orienta os conselhos do CDC de manter pelo menos uma distância de um metro e meio entre você e outras pessoas. O pensamento é que a gravidade faz com que essas gotículas grandes (que são maiores que cerca de 0,0002 polegadas ou 5 microns) caiam no chão a uma distância de 6 pés da pessoa infectada.

Mas essa diretriz de dois metros é mais uma estimativa aproximada do que uma regra rígida e rápida, as gotículas podem viajar mais, se as condições de fluxo de ar estiverem a favor do vento.

Outro fator complicador é que pelo menos 25% das pessoas que estão transmitindo o vírus podem estar assintomáticas na época. Isso sugere que

tosses e espirros não são necessários para transmitir o vírus, embora não esteja claro se simplesmente respirar espalha o vírus ou se é necessário falar.

Para que o vírus se espalhe sem ser tossido ou espirrado em grandes gotas de muco, ele deve, de alguma forma, ser suspenso no ar por tempo suficiente para infectar a outra pessoa. E esse é outro fator complicador para descobrir a transmissão: as pessoas emitem partículas de vírus em vários tamanhos, e algumas são pequenas o suficiente para serem consideradas aerossóis, ou partículas finas que podem ficar suspensas no ar por horas e viajar com correntes de ar por dezenas de pés. Um estudo publicado em 17 de março no *New England Journal of Medicine* descobriu que as partículas virais em aerossol poderiam permanecer viáveis por até 3 horas. O que não fica claro nesses dados é se o vírus é transmitido normalmente por aerossóis ou por quanto tempo o vírus permanece infeccioso em aerossóis em ambientes reais. Nesse estudo, os pesquisadores usaram uma concentração extremamente alta de partículas virais, que podem não refletir as que são perdidas pelas pessoas com a doença.

Um estudo de caso é sugestivo: um grupo de coral em Skagit, Washington, reuniu-se para uma prática de duas horas no início de março. Ninguém era sintomático, então os cantores não tossiam nem espirravam gotículas infectadas. E todos mantiveram distância. Mas quando tudo foi dito e feito, 45 pessoas foram infectadas com COVID-19 e pelo menos duas pessoas morreram com o vírus. Isso sugeriu que as partículas virais foram lançadas como aerossóis por alguém, antes de serem inaladas ou adquiridas por outros membros do coral. Um estudo de 2019 na revista *Nature Scientific Reports* descobriu que as pessoas emitem mais partículas de aerossol ao falar e que volumes de fala mais altos se correlacionam com a emissão de mais partículas de aerossol.

Esse caso, juntamente com esses estudos, sugere que o vírus pode ser transmitido rotineiramente por aerossóis, embora outras rotas de transmissão (como grandes gotículas sendo emitidas durante o canto ou a fala) ainda sejam possíveis explicações. No surto de SARS de 2003, a transmissão de aerossóis ocorreu durante procedimentos hospitalares que geraram grandes volumes de aerossóis.

Acredita-se que há uma outra rota que desempenha um papel na disseminação do COVID-19: a transmissão de contatos. Nessa situação, partículas virais emitidas pelo trato respiratório de um indivíduo infectado aterrisam em uma superfície. Então, outra pessoa toca esse objeto, depois toca o nariz, a boca ou os olhos. O vírus entra no corpo através das membranas mucosas, infectando a segunda pessoa.

Em 26 de março, o CDC publicou um relatório sobre o navio Diamond Princess, atingido por coronavírus. Uma equipe de investigação encontrou traços de RNA do SARS-CoV-2 nas superfícies de todo o navio de cruzeiro, nas cabines de passageiros infectados sintomáticos e assintomáticos, até 17 dias depois - embora nenhuma evidência sugira que esse RNA viral ainda seja infeccioso.

A via por contato pode ser inovadora e um bom mecanismo de fortalecer a capacidade de transmissão viral.

TRATAMENTO

Um tratamento específico para o Cov19 ainda não existe. Para entender o tratamento da doença causada pelo Vírus vamos dividir os objetivos ao tratar um pacientes com Covid-19. Um dos primeiros objetivos quando somos invadidos por algum agente infeccioso parasita é diminuir a replicação deste agente, que seria em resumo diminuir a carga viral. Este é o objetivo inicial do nosso organismo, de forma natural. Porém quando pensamos em tratamento do Covid 19 vale refletir sobre o processo todo. Recapitulando o capítulo de patofisiologia, vou dividir o tratamento em 4 fases:

- 1º Prevenção
- 2º Tratamento da fase pró inflamatória
- 3º Tratamento da fase inflamatória
- 4º Recuperação da Vitalidade

Primeiro falaremos de cada modalidade. No final sugiro um protocolo para estas quatro fases.

MEDIDAS EXTERNAS:

Lave as mãos
Use mascaras
Cubra a boca e o nariz enquanto espirra, com um lenço de papel ou com o cotovelo
coloque o tecido direto em uma lixeira fechada
Mantenha distância Social (pelo menos 2 metros)
Cuidado com as superfícies, evite levar as mãos no rosto
Higienizar as superfícies com cloro ou água sanitária

Não deixe de usar máscaras:

As máscaras cirúrgicas reduziram significativamente a detecção do RNA do vírus influenza em gotículas respiratórias e o RNA do coronavírus em aerossóis, com uma tendência à redução da detecção do RNA do coronavírus nas gotículas respiratórias. As máscaras cirúrgicas podem impedir a transmissão de coronavírus humanos e vírus influenza de indivíduos sintomáticos. (Leung,2020)

MEDIDAS INTERNAS:

- A** - Manejo do estresse
- B** - Menos inflamação
- C** - Fortaleça seu sistema Imune
- D** - Pratique a hormesis
- E** - Suplementos e nutrientes

A - MANEJO DO ESTRESSE

Sabemos que o estresse psicológico nos Humanos podem causar uma resposta química idêntica a reação de uma luta ou fuga de uma Zebra fugindo de um leão nas savanas. O ato de imaginar, permite que seu corpo responda como se a situação existisse. A ansiedade e o medo no momento de uma pandemia por si só pode causar dispneia e até febre. (através da produção de calor pela gordura marrom, controlada via hipotálamo). Desta forma, uma mente desgovernada nos momentos de crise, poderia simular os sintomas de uma infecção e expor alguém aos verdadeiros vírus hospitalares. Além de soar como um falso alarme, uma mente ansiosa produz um sistema imune frágil. Ser otimista talvez seja a melhor opção. Alguns estudos em pacientes com câncer, pacientes em hemodiálise e dores crônicas mostrou a influência do otimismo na recuperação orgânica. Em época de quarenta, a criatividade e quantidade de piadas e memes da internet explodiram. As pesquisas sobre imunidade e humor também mostraram que vale a pena uma dose de risada diária até como estímulo da boa homeostase. (Bennett,2009) O estresse psicológico interrompe a regulação imunológica e está especificamente associado ao aumento de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-6. O estresse agudo em ratos aumenta a IL-1B por meio da ativação do inflamassoma NLRP3. Temos o

medo do Coronavírus, medo da crise econômica, receio das incertezas políticas entre outros. A mente deve estar positiva neste momento. Várias técnicas como meditação, exercícios respiratórios, imagens guiadas, etc. reduzem o estresse, reduzem o NFkB ativado, podem reduzir a PCR, ou seja reduzem a inflamação de maneira geral.

B - CONTROLE SUA INFLAMAÇÃO

A inflamação é um termo genérico para uma resposta do nosso sistema imune. Sempre teremos inflamação no nosso organismo e ela é necessária e por vezes muito bem vinda. Porém quando esta inflamação acontece no lugar errado, ou hora errada que passa a ser uma preocupação. Atualmente temos uma explosão das doenças crônicas inflamatórias por diversos motivos. De forma bem generalizada, as inflamações que atingem nosso organismo são boas quando nos protegem de alguma ameaça, mas muitos de nós fazemos uma guerra celular com antígenos fictícios como se tivéssemos inimigos imaginários. Em geral estes inimigos são proteínas (pode ser gordura e carboidrato também) que vem da nossa alimentação, toxinas do ar, de cosméticos, agrotóxicos etc... Qualquer molécula que entrar no seu corpo pode ser um potencial antígeno, ou inimigo, seja pela boca, pelas narinas, nos pulmões ou pela pele. Dependendo do estilo de vida podemos estar mais inflamados. Isso é: seu sistema imune ataca muita coisa todos os dias. Isso depende de inúmeros fatores. Um dos mais fáceis de controlar e ajudar seu corpo não inflamar muito é a alimentação. A estratégia principal: reduzir alimentos inflamatórios e praticar um jejum intermitente. Como fazer o jejum, como começar e os tipos de jejum estão neste episódio de podcast:

https://open.spotify.com/episode/1CIjatK0p3lYeJtduOP3gs?si=TdgqzuMNTjO0s_pbIYeCow

O ideal é adaptar seu organismo aos poucos, iniciar com 12 horas e fazer uma progressão lenta.

O jejum pode ser utilizado em muitos momentos de um quadro viral e especialmente do coronavírus, apesar de não existir ciência neste tópico em

relação ao Covid19, proponho aqui um método baseado na minha experiência e percepção.

Profilático: Adaptar seu corpo a um jejum de 14-16 para homens e 12-14 para mulheres. Dias de pródromos: não fazer jejum longo, estimular o anabolismo, comer de forma mais frequente.

Assim que os sintomas iniciarem de forma marcante:

Fazer um jejum de 12-16h porém tomar muito líquido e muito cuidado para não reduzir a ingesta calórica, dosar calorias diárias para que haja uma nutrição eficiente. Ou seja, uma janela alimentar, sem reduzir a quantidade de comida. Importante reposição de eletrólitos.

Assim que os sintomas de Febre e dores musculares desaparecerem:

Jejum de 12 -18h. Pode ser feito um dia de 12h e no dia seguinte 18h.

Por exemplo:

Segunda feira comer das 8h até as 18h

Terça feira comer das 14 as 18h

Quarta feira comer das 8h as 18h

E assim por diante.

Redução dos alimentos inflamatórios:

A base filosófica da dieta anti-inflamatória é o aumento de alimentos anti-inflamatórios benéficos e a redução de alimentos pró-inflamatórios. Isso alavanca a crescente base de evidências de que alguns dos componentes da dieta encontrados em alimentos, como frutas, bagas, vegetais, legumes, nozes, ervas, especiarias, alimentos de origem marinha e outros, podem desempenhar um papel importante na atenuação e mitigação processos fisiológicos associados a doenças crônicas (Ricker, 2017; Romagnolo, 2017; Miller, 2017). Cada indivíduo pode desenvolver uma reação diferente a cada alimento. Uns inflamam com leite, outros com maçã. Temos no Brasil alguns exames de sangue para identificar a produção de imunoglobulinas contra alimentos específicos. Isso nos dá uma breve noção dos alimentos mais inflamatórios para cada um. Em época de covid 19 o ideal é que sua percepção seja aguçada e você reconheça em casa quais alimentos lhe faz bem ou mal testando estes alimentos em jejum.

Sabendo o que lhe inflama: Sintomas assim que você comer um alimento (sem misturar muito com outros) :

- Inchaço corporal
- Empachamento
- Disfagia
- Dor de cabeça
- Lentidão mental
- Edema peri ocular e nas bolsas periorbitais
- Coriza e espirros
- Taquicardia
- Hipoglicemia reativa

Em geral, os campeões mais inflamatórios são as proteínas, entre elas: o leite de vaca, ovo, glúten, soja, crustáceos.

Alimentos que ajudariam:

Muitos flavonóides foram encontrados in vitro para reduzir a sinalização do inflamassoma NLRP3 e, conseqüentemente, a expressão de NFkB, TNF-a, IL-6, IL-1B e IL-18. Alguns fitonutrientes que demonstraram ter esse efeito e que podem ser encontrados na dieta e / ou suplementos alimentares incluem:

dihidroquercetina e quercetina encontradas em cebolas e maçãs. De notar, a quercetina também funciona como um ionóforo de zinco, quelando o zinco e transportando-o para o citoplasma celular. Isso poderia, teoricamente, melhorar as ações antivirais do zinco. apigenina (encontrada em Matricaria recutita (camomila), salsa e aipo. Curcumina (encontrada na Curcuma). Epigallocatequina (EGCG) do chá verde. Verificou-se que o EGCG possui atividade antiviral contra uma ampla variedade de vírus de DNA e RNA, especialmente nos estágios iniciais da infecção, impedindo a ligação viral. (Kaihatsu,2018);(Yin,2018) (Wen,2017), (Yin,2018),(Ding,2018)

Pelo menos 5 a 7 porções de vegetais e 2 a 3 porções de frutas diariamente fornecem um repositório de flavonóides e são consideradas a pedra angular de uma dieta anti-inflamatória.

Alimentação e reatividade pulmonar:

A dieta mediterrânea, além de comer frutas e aumentar a ingestão de

vitaminas C, E e D, está associado a uma diminuição da asma ou sibilância (Garcia-Larsen, 2016) O consumo de peixes também tem sido relacionado à menor hiperreatividade das vias aéreas em crianças e maior função pulmonar em adultos (Romieu, 2001; Barros, 2015). Um estudo encontrou uma relação entre o consumo de kimchi (prato fermentado coreano) e a prevalência de asma, levantando questões sobre a inter-relação do microbioma, inflamação e asma (Kim, 2014; Fujimura, 2015; West, 2015; West, 2014 ; Lankelma, 2015). O ômega-3 e os polifenóis têm o potencial nutritivo para influenciar a carga de doenças e o risco de mortalidade da DPOC, aumentando o metabolismo mitocondrial muscular diminuído (Schols, 2013). Um estudo realizado com 2.478 homens mais velhos em Cingapura descobriu que o consumo de curry rico em curcumina proporcionava um possível efeito protetor contra um declínio da função pulmonar em fumantes (Ng, 2012) O jejum por IF também pode ter alguns efeitos sobre doenças inflamatórias, já que 2 meses de jejum em dias alternados resultaram em uma redução significativa nos marcadores inflamatórios em pacientes que sofrem de asma (Johnson et al., 2007). O jejum prolongado reduz o inflamassoma NLRP3 e a ativação das células Th2 nos asmáticos, além de diminuir a produção de citocinas das células epiteliais das vias aéreas.

C - FORTALEÇA SEU SISTEMA IMUNE:

Além dos nutrientes (que vamos abordar na seção de tratamentos da fase de prevenção), tem muitas formas de melhorar nossa imunidade:

BOM SONO

A duração mais curta do sono aumenta o risco de doenças infecciosas. Um estudo constatou que menos de 5 horas de sono aumentaram o risco de desenvolver resfriado associado a rinovírus em 350% quando em comparação com indivíduos que dormiram pelo menos 7 horas por noite (Prather, 2015). Importante especificamente para a infecção por COVID-19, a privação do sono aumenta os níveis de CXCL9. A CXCL9 é uma monocina, induzida pelo interferon, que aumenta a infiltração linfocítica e está implicada na ativação do inflamassoma NLRP3. O sono adequado também garante a secreção de melatonina, uma molécula que pode

desempenhar um papel na redução da virulência do coronavírus, como você pode conferir na seção da Melatonina.

(de 6 a 8 horas): Temos muitas sugestões para um bom sono aqui vão algumas:

- ritualizar os momentos de acordar e dormir
- usar a escuridão como medicamento do sono
- 3. Use um chá de camomila, valeriana ou melissa.
- crie um santuário do sono no seu quarto sem TV
- Não lute contra a vigília noturna, se não tiver sono, medite, levante da cama.
- levante com intenção de aproveitar mais um dia.

UMA MENTE Sã E UM BOM SORRISO

PEGAR SOL

Se puder pelo menos 30 minutos ao dia.

GROUNDING

15 a 20 minutos por dia conecte seus pés na Terra.

Benefícios: (Chevalier, 2018)

- reduz inflamação
- reduz dor crônica
- melhora fluxo sanguíneo
- reduz estresse e melhora o cortisol
- aumenta energia
- melhora qualidade do sono

D - PRATIQUE A HORMESIS:

Nos campos da biologia e medicina, a hormesis é definida como uma resposta adaptativa de células e organismos a um estresse moderado (geralmente intermitente). Exemplos incluem, exercício, restrição de energia na dieta e exposições a doses baixas de certos fitoquímicos, calor e frio. Achados recentes elucidaram as vias de sinalização celular e mecanismos moleculares que mediam respostas horméticas que normalmente envolvem enzimas e fatores de transcrição como Nrf-2 e NF- κ B. Como resultado, as células aumentam sua produção de proteínas

citoprotetoras e restauradoras, incluindo fatores de crescimento, enzimas antioxidantes e proteínas. Uma melhor compreensão dos mecanismos de hormesis nos níveis celular e molecular está levando a novas abordagens para a prevenção e tratamento de muitas doenças diferentes. (Mattson, 2008)

Em resumo, a hormesis modula seu sistema imune e três maneiras fáceis de fazer isso:

- 1 - Banho gelado
- 2 - Sauna
- 3 - Jejum intermitente

E - SUPLEMENTOS E NUTRIENTES

MELATONINA

Com base em características clínicas, patologia, patogênese do distúrbio respiratório agudo induzido por coronavírus altamente homogêneos ou outros patógenos, as evidências sugerem que inflamação excessiva, oxidação e uma resposta imune exagerada provavelmente contribuem para a patologia do COVID-19. Isso leva a uma tempestade de citocinas e subsequente progressão para lesão pulmonar aguda (LPA) / síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e morte. A melatonina, uma molécula anti-inflamatória e antioxidante bem conhecida, é protetora contra a LPA / SDRA causada por patógenos virais e outros. A melatonina é eficaz em pacientes de terapia intensiva, reduzindo a permeabilidade dos vasos, a ansiedade, o uso de sedação e melhorando a qualidade do sono, o que também pode ser benéfico para melhores resultados clínicos para pacientes com COVID-19. Notavelmente, a melatonina tem um alto perfil de segurança. Existem dados significativos que mostram que a melatonina limita doenças relacionadas a vírus e também seria provavelmente benéfica em pacientes com COVID-19. Ainda não temos evidências sólidas, mas o raciocínio faz sentido. Pesquisas anteriores documentaram os efeitos positivos da melatonina no alívio do estresse respiratório agudo induzido por vírus, bactérias, radiação etc. A melatonina não é viricida, mas possui ações antivirais indiretas devido às suas características anti-inflamatórias, anti-oxidantes e melhoradoras do sistema imunológico. Existem situações

em que a melatonina suprime as características das infecções virais. Em camundongos cujo sistema nervoso central está infectado por vírus (por exemplo, encefalite), o uso de melatonina causou menos viremia, paralisia e morte reduzidas e carga viral reduzida. Em modelos anteriores de vírus sincicial respiratório, a melatonina causou regulação negativa da lesão oxidativa aguda do pulmão, liberação pró-inflamatória de citocinas e recrutamento de células inflamatórias. Além disso, as ações anti-inflamatórias, anti-oxidantes e imunológicas da melatonina suportam sua potencial atenuação da infecção por COVID-19 (Boga,2012) O fator nuclear kappa-B (NF-κB) está intimamente associado a respostas pró-inflamatórias e pró-oxidativas. O efeito anti-inflamatório da melatonina envolve a supressão da ativação de NF-κB na Síndrome da angustia Respiratória Aguda. A melatonina supostamente regula a ativação de NF-κB em células T e tecido pulmonar. (Pedrosa 2010). Como a melatonina demonstrou ser altamente eficaz na luta contra o estresse oxidativo, vale a pena pensar em introduzi-la após o 7 a 10º dia de infecção, se houve evolução de melhora e sinais de baixa virulência. A melatonina também reduz a lesão pulmonar oxidativa e o recrutamento de células inflamatórias durante infecções virais. A dosagem típica de melatonina varia amplamente de 0,3 mg a 6 mg. (em casos oncológicos as vezes doses maiores) Usar apenas na fase do Covid19, para o uso crônico outras doses menores são recomendadas e não estamos no tópico dessa discussão. Em resumo, a melatonina não apenas ajuda no controle de uma inflamação excessiva como pode modular o sistema imune. Acho válida na fase antinflamatória e de recuperação da vitalidade.

VITAMINA D:

Uma revisão recente sobre o papel da vitamina D na redução do risco de resfriado comum agrupou esses mecanismos em três categorias: barreira física, imunidade natural celular e imunidade adaptativa. A vitamina D aumenta a imunidade celular inata parcialmente através da indução de peptídeos antimicrobianos. O sistema imunológico inato gera citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias em resposta a infecções virais e bacterianas, como observado em pacientes com COVID-19. A vitamina D pode reduzir a produção de citocinas Th1 pró-inflamatórias, como fator de

necrose tumoral α e interferon γ . A administração de vitamina D reduz a expressão de citocinas pró-inflamatórias e aumenta a expressão de citocinas anti-inflamatórias por macrófagos. A vitamina D também aumenta a imunidade celular, em parte reduzindo a tempestade de citocinas induzida pelo sistema imunológico inato. O sistema imunológico inato gera citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias em resposta a infecções virais e bacterianas, como observado em pacientes com COVID-19 (Huang,2020) A vitamina D é um modulador da imunidade adaptativa e suprime as respostas mediadas pela célula auxiliar T tipo 1 (Th1), reprimindo principalmente a produção de citocinas inflamatórias IL-2 e interferon gama (INF γ). Além disso, promove a produção de citocinas pelas células T helper tipo 2 (Th2), o que ajuda a melhorar a supressão indireta das células Th1. Também promove a indução das células reguladoras T, inibindo assim os processos inflamatórios. Como a vitamina D pode aumentar a expressão da IL-1 β , o ideal seria evita la após surgimento dos sintomas e até 7 a 15 dias que segue nos casos de doença sintomática moderada a grave. (Verway,2013) (Tulk,2015) Para reduzir o risco de infecção, recomenda-se que as pessoas em risco de influenza e / ou COVID-19 considerem tomar 10.000 UI / d de vitamina D3 por algumas semanas para aumentar rapidamente as concentrações de 25 (OH) D, seguidas por 5000 UI / dia. d. O objetivo deve ser aumentar as concentrações de 25 (OH) D acima de 40–60 ng / mL (100–150 nmol / L). Para o tratamento de pessoas infectadas com COVID-19, doses mais altas de vitamina D3 podem ser úteis. Em alguns pacientes vale manter uma dose de 2000 a 4000UI de manutenção.

PROPOLIS

Os componentes ativos da própolis mostraram atividade antimicrobiana, (fungos,vírus e bactérias), antiinflamatória, imunomoduladora e também demonstrou ter um efeito antiviral significativo. Atua em diferentes níveis e impede a replicação de certos vírus, como herpes simplex tipo 1 e 2, adenovírus tipo 2, vírus da influenza, vírus da imunodeficiência humana (HIV) e outros. A própolis pode exibir atividade antiviral causando bloqueio parcial da penetração viral na célula, afetando. O extrato de etanol da própolis brasileira, exibia atividade do antiviral para o vírus influenza in vitro e in vivo. A própolis entra no ciclo de replicação viral e leva à

degradação do vírus RNA antes da penetração em uma célula ou após sua liberação no sobrenadante. A maneira de parar uma infecção viral é desativar sua capacidade de se ligar às células humanas. Em humanos, a própolis pode exibir efeitos imunomoduladores nos receptores celulares, bem como na produção de citocinas e na atividade fungicida dos monócitos, dependendo da concentração. Aumenta a expressão dos receptores TLR-4 e CD80, influencia a produção de TNF- α e IL-10 e aumenta a atividade fungicida dos monócitos. O ácido cinâmico reduz o número e a atividade dos receptores TLR-2, HLA-DR e CD80 e aumenta a atividade dos receptores TLR-4. Altas concentrações de ácido cinâmico inibem a produção de TNF- α e IL-10. Depende da fase de infecção isso não é interessante. (Marizella, 2019) A própolis potencializa o sistema de defesa do hospedeiro e modificadores da resposta imune biológica. Um estudo mostrou que a suplementação in vitro e in vivo de lipossomas de própolis com melhora as respostas imunes e humorais celulares em camundongos. Além disso, pode melhorar significativamente a função fagocítica dos macrófagos, a liberação de interferon-gama (IFN- γ), interleucina-6 (IL-6) e IL-1 β e pode induzir maiores concentrações de muitos tipos de células imunológicas e várias citocinas imunomoduladoras que são de vital importância para a manutenção da homeostase. A própolis tem um efeito robusto em diferentes células da resposta imune inata através de sua capacidade de modular a síntese de anticorpos.

Quando analisamos os estudos na literatura disponíveis envolvendo o uso da própolis para o sistema imune, fica claro uma indução de boa resposta do sistema imune inato com melhora da função dos macrófagos. Para análise das interleucinas, os resultados são contraditórios. Talvez os efeitos sejam dose e tempo dependentes. A própolis pareceu exercer mais um efeito imuno modulador, do que estimulante. Em relação as suas propriedades de inibição da Enzima conversora de angiotensina, claramente a própolis exerce esta função, porém a sua relação com ECA2 ainda é desconhecida. Podemos, imaginar pelo padrão que existe em outros trabalhos que uma inibição da ECA pode causar um aumento da ECA2. Mesmo que fosse o caso, ainda não existe nenhuma evidência de que aumentar os níveis de ECA2, poderiam aumentar a susceptibilidade a uma infecção pelo SARS-COV-2. Por outro lado, vemos uma hipótese ainda não confirmada, que altos níveis de ECA2 seja protetor para a SARA como alguns estudos

realizados com o SARS-COV-1. Desta forma, seria prudente imaginar que a própolis tem seu papel seguro como prevenção e imunomodulador nos tempos de COVID 19. E uma indagação quando a necessidade de suspender seu uso nos primeiros dias da doença e retornar apenas após melhora dos sintomas. Cabe lembrar que isto são apenas hipóteses que necessitam de trabalhos científicos para que sejam confirmadas.

Conclusão: Quando analisamos os estudos na literatura disponíveis envolvendo o uso da própolis para o sistema imune, fica claro uma indução de boa resposta do sistema imune inato com melhora da função dos macrófagos. Para análise das interleucinas, os resultados são contraditórios. Talvez os efeitos sejam dose e tempo dependentes. A própolis pareceu exercer mais um efeito imuno modulador, do que estimulante. Em relação as suas propriedades de inibição da Enzima conversora de angiotensina, claramente a própolis exerce esta função, porém a sua relação com ECA2 ainda é desconhecida. Podemos, imaginar pelo padrão que existe em outros trabalhos que uma inibição da ECA pode causar um aumento da ECA2. Mesmo que fosse o caso, ainda não existe nenhuma evidência de que aumentar os níveis de ECA2, poderiam aumentar a susceptibilidade a uma infecção pelo SARS-COV-2. Por outro lado, vemos uma hipótese ainda não confirmada, que altos níveis de ECA2 seja protetor para a SARA como alguns estudos realizados com o SARS-COV-1. Desta forma, seria prudente imaginar que a própolis tem seu papel seguro como prevenção e imunomodulador nos tempos de COVID 19. E uma indagação quando a necessidade de suspender seu uso nos primeiros dias da doença e retornar apenas após melhora dos sintomas. Cabe lembrar que isto são apenas hipóteses que necessitam de trabalhos científicos para que sejam confirmadas. Em geral: Preferir soluções alcoólicas, conhecer a proveniência da própolis, e para prevenção de 15-25 gotas pela manhã.

SAMBUCUS NIGRA (sabugueiro ou elderberry):

O sabugueiro inibe a replicação e a ligação viral do coronavírus humano NL63 (HCoV-NL63), que apesar de diferente do COVID-19, ainda é membro da mesma família de coronavírus. O sambucus parece ser mais eficaz na prevenção ou estágio inicial das infecções por vírus corona. É

importante notar que o sambucus aumenta significativamente as citocinas inflamatórias, incluindo a IL-B1, por isso deve ser interrompido com sintomas de infecção (ou teste positivo). Uma revisão sistemática baseada em evidências do sabugueiro realizada pela Natural Standard Research Collaboration concluiu que existem evidências de nível B para apoiar o uso do sabugueiro para influenza, que podem ou não ser relevantes para a prevenção do COVID-19. (Weng,2019) (Cheng,2014),(Baraka,2001) (Ubricht, 2014) (Thialongo,2016)

Importante: Usar na fase de prevenção, porém vale suspender caso contraia o vírus. Os suplementos de sabugueiro costumam ser vendidos em forma líquida ou em cápsula. A dosagem típica de extrato de sabugueiro 2: 1 é de 10 mL a 60 mL diariamente para adultos e 5 mL a 30 mL diariamente para crianças. 700-1000 mg/dia

ZINCO

O zinco é um mineral que é comumente adicionado a suplementos e outros produtos de saúde, destinados a impulsionar seu sistema imunológico. Isso ocorre porque o zinco é essencial para a função do sistema imunológico. O zinco é necessário para o desenvolvimento e comunicação das células imunes e desempenha um papel importante na resposta inflamatória. Uma deficiência nesse nutriente afeta significativamente a capacidade do sistema imunológico de funcionar adequadamente, resultando em um risco aumentado de infecção e doença, incluindo pneumonia. A deficiência de zinco afeta cerca de 2 bilhões de pessoas em todo o mundo e é muito comum em adultos mais velhos. De fato, até 30% dos adultos mais velhos são considerados deficientes nesse nutriente. O zinco é um cofator para inúmeras metaloenzimas e está envolvido em várias vias bioquímicas, incluindo a síntese de DNA e proteínas. É essencial para o crescimento e desempenha um papel na função visual, audição, sensação do paladar, espermatogênese, desenvolvimento sexual, função imune e cicatrização de feridas. O zinco também funciona como antioxidante, ajuda a estabilizar as membranas celulares, tem um efeito anti-inflamatório e possui atividade antiviral contra alguns vírus (por exemplo, rinovírus e vírus do herpes simplex) Numerosos estudos revelam que os suplementos de zinco podem

proteger contra infecções do trato respiratório, como o resfriado comum. Além disso, a suplementação com zinco pode ser benéfica para aqueles que já estão doentes. Em um estudo de 2019 em 64 crianças hospitalizadas com infecções agudas do trato respiratório inferior (ALRIs), tomar 30 mg de zinco por dia diminuiu a duração total da infecção e a duração do internamento em média 2 dias, em comparação com um grupo placebo. O zinco suplementar também pode ajudar a reduzir a duração do resfriado comum. Tomar zinco a longo prazo é geralmente seguro para adultos saudáveis, desde que a dose diária esteja abaixo do limite superior definido de 40 mg de fonte confiável de zinco elementar. Doses excessivas podem interferir na absorção de cobre, o que pode aumentar o risco de infecção. O coronavírus parece ser suscetível às ações inibitórias virais do zinco. O zinco pode impedir a entrada de coronavírus nas células e parece reduzir a virulência do coronavírus. Seu corpo não digere naturalmente zinco facilmente. Para torná-lo mais biodisponível, o zinco precisa ser anexado a outra substância. Frequentemente, o zinco é "quelatado" em ácidos orgânicos e aminoácidos para aumentar sua biodisponibilidade. Orotato de zinco, Gluconato de zinco, Citrato de zinco, uma forma solúvel em água criada pela combinação de zinco com ácido cítrico. Acetato de zinco, produzido pela combinação de zinco com ácido acético. O picolinato de zinco, outra forma quelatada de sal de zinco, é combinado com o ácido picolínico do aminoácido triptofano. O zinco inorgânico não é tão eficaz ou utilizável pelo seu corpo quanto as fontes de zinco quelatadas. Algumas formas de zinco inorgânico são: Sulfato de zinco, uma forma inorgânica solúvel em água de zinco. O óxido de zinco, apresenta um nível de biodisponibilidade significativamente menor do que o citrato de zinco e o gluconato de zinco. A dosagem diária típica de zinco é de 15 mg a 30 mg por dia, potencialmente fornecendo efeitos protetores diretos no trato respiratório superior. Ideal tomar 10mg 3 x por dia.

ECHINACEA

Alquilamidas foram isoladas da raiz de *E. angustifolia* e *E. pallida* e das partes aéreas de *E. purpurea*. Por ingestão de um extrato líquido, produzem uma sensação característica de formigamento na língua, seguida por um efeito anestésico local de curta duração. Historicamente, foi para esse efeito

que a raiz de *E. angustifolia* foi mastigada para aliviar a dor no dente. Atualmente, a presença dessa anestesia é usada como método organoléptico para avaliar extratos líquidos de *E. angustifolia* e *E. purpurea* de boa qualidade. Verificou-se que as alquilamidas derivadas da equinácea, que podem ser absorvidas pelas membranas bucal e esofágica, modulam a atividade dos macrófagos (Matthias, 2007) e reduzem a inflamação inibindo a liberação de TNF-alfa, IL-8 e IL-6, além de inibir das enzimas 5-lipooxigenase e ciclooxigenase (Matthias, 2008; Manayi, 2015). Outro grupo constituinte importante nas partes aéreas de *E. purpurea* são os polissacarídeos, especificamente a equinacina. Extratos de flores de *E. purpurea* geralmente têm até 80% de polissacarídeos. Esses polissacarídeos aumentam a produção de IL-2 e interferon-gama das células T (Fonseca, 2014), bem como a liberação de IL-1, IL-6 e TNF-alfa por macrófagos e demonstraram aumentar a atividade das células NK (Manayi, 2015). Tintura 1: 5 (> 60% de álcool) Raiz de *E. angustifolia*: 9-15 ml por dia Extrato de raiz de *E. angustifolia* Echinaforce®: 290 mg (6 comprimidos) por dia

COGUMELOS MEDICINAIS

Cogumelos medicinais têm sido utilizados desde os tempos antigos para prevenir e tratar infecções e doenças. Muitos tipos de cogumelos medicinais têm sido estudados quanto ao seu potencial imunológico. Sabe-se que mais de 270 espécies reconhecidas de cogumelos medicinais têm propriedades que melhoram o sistema imunológico. Todos os cogumelos e micélios contêm beta-glucanos (polissacarídeos) em suas paredes celulares. Os cogumelos também contêm polissacarídeos ligados às proteínas, também chamados proteoglicanos. Cordyceps, juba de leão, maitake, shitake, reishi e cauda de peru são todos os tipos que demonstraram beneficiar a saúde imunológica. Os beta-glucanos são os compostos imunoativos dos cogumelos. Alguns cogumelos também contêm quantidades significativas de outros constituintes, como os triterpenos, que são precursores de esteróides, de sabor amargo, antimicrobianos, hipotensores e anti-inflamatórios. O Cordyceps aumentou as células NK, linfócitos, IL-2, IFN-gama, atividade das células NK e proliferação de linfócitos. No geral, Cordyceps aumentou a imunidade mediada por células. O Cogumelo cauda de peru (Yun Zhi (Medicina Chinesa); melhora a produção de IL-8, uma

quimiocina que desempenha um papel importante no recrutamento de células imunes para locais de infecção e tumores, assim como a IL-2, uma citocina que é crítica na indução mediada por células dendríticas tipo 1 de anti imunidade tumoral (Hirose, 1990). O Reishi também tem outras indicações. Pode ser útil em alergias devido às suas ações anti-inflamatórias de suprimir TNF-alfa e IL-6. Algumas pesquisas demonstram que a suplementação com tipos específicos de cogumelos medicinais pode melhorar a saúde imunológica de várias maneiras e reduzir os sintomas de certas condições, incluindo asma e infecções pulmonares. Por exemplo, um estudo em ratos com tuberculose, uma doença bacteriana grave, descobriu que o tratamento com cordyceps reduziu significativamente a carga bacteriana nos pulmões, melhorou a resposta imune e reduziu a inflamação, em comparação com um grupo placebo. (Barros,2016) Em um estudo randomizado de 8 semanas em 79 adultos, a suplementação com 1,68 gramas de extrato de cultura de cordyceps micélio levou a um aumento significativo de 38% na atividade das células natural killer (NK), um tipo de glóbulo branco que protege contra infecções. (Jung,2019) Muitos outros cogumelos medicinais também foram estudados por seus efeitos benéficos na saúde imunológica. Os produtos medicinais para cogumelos podem ser encontrados na forma de tinturas, chás e suplementos. Mas o ideal é utilizar antes do processo, ou depois que a inflamação passou. Pois são muito imunoestimulantes.

VITAMINA C

Assim como os flavonóides, o ácido ascórbico inibe a ativação do inflamassoma NLRP3. Os ensaios clínicos descobriram que a vitamina C diminui a frequência, a duração e a gravidade do resfriado comum e a incidência de pneumonia. A dose diária típica de vitamina C varia de 500 mg a 3000 mg por dia com doses ainda mais elevadas utilizadas durante os períodos de infecção aguda. (Choe,2017, Hemila 2004) é talvez o suplemento mais popular tomado para proteger contra infecções devido ao seu importante papel na saúde imunológica. Essa vitamina apóia a função de várias células imunológicas e aumenta sua capacidade de proteção contra infecções. Também é necessário para a morte celular, o que ajuda a manter seu sistema imunológico saudável, limpando as células antigas e

substituindo-as por novas. A vitamina C também funciona como um poderoso antioxidante, protegendo contra os danos induzidos pelo estresse oxidativo, que ocorre com o acúmulo de moléculas reativas conhecidas como radicais livres.

O estresse oxidativo pode afetar negativamente a saúde imunológica e está ligado a inúmeras doenças.

A suplementação com vitamina C demonstrou reduzir a duração e a gravidade das infecções do trato respiratório superior, incluindo o resfriado comum.

Uma grande revisão de 29 estudos em 11.306 pessoas demonstrou que a suplementação regular de vitamina C em uma dose média de 1-2 gramas por dia reduziu a duração dos resfriados em 8% nos adultos e 14% nas crianças.

Curiosamente, a revisão também demonstrou que tomar regularmente suplementos de vitamina C reduzia a ocorrência de resfriado comum em indivíduos sob alto estresse físico, incluindo corredores de maratona e soldados, em até 50%.

Além disso, demonstrou-se que o tratamento com altas doses de vitamina C por via intravenosa melhora significativamente os sintomas em pessoas com infecções graves, incluindo sepse e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) resultantes de infecções virais.

Esses resultados confirmam que os suplementos de vitamina C podem afetar significativamente a saúde imunológica, especialmente naqueles que não recebem o suficiente da vitamina através da dieta.

O limite superior para a vitamina C é de 2.000 mg. As doses diárias suplementares geralmente variam entre 250 e 1.000 mg.

N-ACETIL CISTEINA

(NAC) tem evidências limitadas para reduzir episódios de gripe, porém um potente anti oxidante e contribui para o bom funcionamento das mitocôndrias, melhora do muco e fluidez das secreções. Parece seguro para ser usado em todas as fases do Covid-19. A NAC ajuda no declínio de agravamentos, dias de incapacidade e dias de tratamento com antibióticos em pacientes com doença pulmonar (Stey, 2000). A NAC também tem um efeito preventivo do antioxidante nos pacientes asmáticos de células inflamatórias nas vias aéreas do modelo animal com exacerbação aguda da asma. (Eftekhari, 2013, Blesa, 2002) Dose: 500 a 1000mg

VITAMINA A

Um estudo constatou que 25.000iu diariamente por 4 meses em 84 mulheres resultaram em menores proporções séricas de IL-1b e IL-1b / IL-4 em mulheres obesas. A vitamina A oral pode causar hipervitaminose A, especialmente em doses maiores que 25.000 UI diárias por mais de 6 anos ou 100.000 UI diárias por mais de 6 meses. Monitorando os testes de função hepática quanto à hepatotoxicidade durante a administração de vitamina A de qualquer duração, mesmo em doses mais baixas, é aconselhável, dada a sensibilidade individual variável. Dose de 2000 a 10000 UI/dia

COBRE

A alta ingestão de zinco na dieta pode interferir na absorção do cobre, e o uso excessivo de suplementos de zinco pode levar à deficiência de cobre. A Cada 16mg de zinco é prudente acrescentar 1mg de cobre na nossa prescrição. Portanto nos casos de prevenção seria interessante repor 2mg de cobre/dia.

MAGNESIO

O magnésio (Mg) é o segundo cátion mais abundante nos sistemas celulares. Exerce uma grande variedade de funções biológicas, variando de papéis no papel de controle na ativação ou inibição de enzimas e papéis

reguladores modulando a proliferação celular, progressão e diferenciação do ciclo celular. Em relação entre Magnésio e o sistema imunológico, é um cofator para a síntese de imunoglobulina, aderência de células imunes, citólise dependente de anticorpos, ligação de linfócitos IgM, resposta de macrófagos a linfocinas e aderência de células T auxiliares-B (Galland, 1988). O Mg está envolvido em várias reações fisiopatológicas relacionadas à asma. Inibição da contração dos músculos lisos vasculares e brônquicos (in vitro), inibição da liberação de acetilcolina e histamina dos terminais nervosos colinérgicos e mastócitos, respectivamente, promoção da síntese de óxido nítrico e geração de prostaciclina são algumas respostas que estão associadas a alterações nas concentrações intracelulares de Mg (Fantidis et al., 1995; Hill et al., 1997) (Tam,2003). Dose: 150 -600mg/dia (minha preferência é pelo Magnésio Treonato que tem boa penetração na barreira hematoencefálica e boa absorção intestinal.)

COLOSTRO

O colostro, também conhecido como primeiro leite, é uma secreção mamária produzida por vacas. O colostro pode oferecer alguns benefícios exclusivos para os sistemas imunológico e digestivo. Portanto, é um suplemento natural de vários ingredientes com potenciais propriedades no desempenho do exercício, composição corporal, sistema imunológico e sua capacidade de combater infecções do trato respiratório superior. O colostro poderia ajudar atenuando os danos musculares (CK e IL-6), pode levar a uma menor resposta inflamatória sistêmica. (Davison,2012) (Shing, 2009) Seria interessante na fase de prevenção e revitalização. Dose: 2 a 20g / dia

ASTRAGALUS

Astragalus membranaceus (A. membranaceus) é um tipo de medicina tradicional chinesa usado no aprimoramento e tratamento de várias doenças, como remédios e alimentos, para revigorar o baço e reabastecer o qi, ou energia vital. Os principais componentes de A. membranaceus são o polissacarídeo *Astragalus* (APS), compostos de flavonóides, compostos de saponinas, alcalóides, etc. O APS é o componente ativo natural mais importante em A. membranaceus e possui múltiplas propriedades

farmacológicas sobre o sistema imune, como promoção da proliferação de células imunes, estímulo à liberação de citocinas e afetação da secreção de imunoglobulina, também é um anti oxidante, antitumoral, aumentando a imunidade, induzindo apoptose das células tumorais e inibindo a proliferação e transferência de células tumorais, também possui efeitos antivirais entre outros. (Zheng,2020) A APS regulou positivamente a expressão de TNF- α , IL12 e IL2, enquanto diminuiu os níveis de IL10. (Tian et al., 2012; Yang et al. al., 2013). A Astragalus realmente é um potente estimulante do sistema imune. O astrágalo foi estudado em doenças virais, incluindo infecções por HIV, herpes simplex e coxsackie-B como terapia adjuvante, provavelmente devido a efeitos imunológicos, em vez de ação direta no próprio vírus. O tratamento com polissacarídeo Astragalus (APS) reduziu a replicação do vírus da influenza aviária H9N2 e estimulou a resposta imune em ensaios com animais e células. (Kallon,2013). Os cuidados do uso na Covid-19 é justamente pela demonstração em um estudo prévio de que pode aumentar a expressão de IL1- β , desta forma é interessante na fase de prevenção, mas interromper seu uso caso os sintomas apareçam. (Whang,1989)

Dose: Raiz de astrágalo: Cerca de 1-4 gramas de raiz seca na hora. Cápsulas de raiz em pó: 250-500 miligramas, duas cápsulas 3x por dia. Tintura: 3-6 ml ($\frac{1}{2}$ - 1 colher de chá), 3x ao dia.

SELENIO

O selênio é um mineral essencial para a saúde imunológica. Um cofator para a glutathione peroxidase, o selênio funciona como antioxidante. O selênio também desempenha um papel na conversão da tiroxina. Além disso, o selênio aumenta a função imune (Kiremidjian-Schumacher, 1987; Peretz, 1991; Broome, 2004) e possui atividade antiviral. Pesquisas em animais demonstram que os suplementos de selênio podem melhorar a defesa antiviral contra cepas de influenza, incluindo o H1N1. Uma atenção com o selênio, pois embora se acredite que o selênio seja eficaz contra certos vírus, como Ebola e influenza A, também parece exibir atividade inibitória contra a enzima conversora de angiotensina (ECA). Essa inibição pode aumentar a expressão da ACE2, que parece ser os receptores através

dos quais o SARS-CoV-2 infecta as células hospedeiras. A afinidade de ligação à ACE2 demonstrou ser um dos determinantes mais importantes da infectividade por SARS-CoV. (Seko,2019) Porém já sabemos que uma expressão maior de ECA2 poderia estar associada com quadro menos severos de SARS. Vale suplementar na fase de prevenção. Dose em geral é de 100 a 200µg/dia

ALHO

O alho parece melhorar o funcionamento do sistema imunológico, estimulando certos tipos de células, como macrófagos, linfócitos, células natural killer (NK), células dendríticas e eosinófilos, por mecanismos que incluem modulação da secreção de citocinas, produção de imunoglobulinas, fagocitose e macrófagos ativação. A *A. sativum* modula a secreção de citocinas e que essa modulação pode fornecer um mecanismo de ação para muitos de seus efeitos terapêuticos, possui poderosas propriedades anti-inflamatórias e antivirais. Foi demonstrado que melhora a saúde imunológica, estimulando os glóbulos brancos protetores, como células NK e macrófagos. O ideal é consumir o alho Fresco, 10 minutos após amassá-lo, permitindo uma molécula que chama se Alicina, ser produzida após o contato do alho com o ar. Começar com um dente/dia. Temos também os extratos de alho padronizado e até a alicina isolada. As doses variam de 500mg a 2g e para alicina 100mg.

LICORICE (alcaçuz)

O alcaçuz contém muitas substâncias, incluindo a glicirrizina, que podem ajudar a proteger contra infecções virais. De acordo com pesquisas “in vitro”, a glicirrizina exibe atividade antiviral contra o coronavírus grave relacionado à síndrome respiratória aguda (SARS-CoV).

EUCALIPTO

Alguns efeitos biológicos do extrato de óleo de eucalipto (OE), como suas propriedades anti-sépticas contra uma variedade de agentes microbianos e,

recentemente, seu potencial anti-inflamatório, tanto in vitro quanto in vivo. A aquisição de características morfológicas dos macrófagos ativados pelo óleo de eucalipto e o aumento da capacidade fagocítica são acoplados a uma baixa liberação de citocinas pró-inflamatórias IL-4, IL-6 e TNF- α , em contraste com o registrado na estimulação com LPS. (Serafino,2008) Óleo de eucalipto e seus principais componentes 1,8-cineol possui uma variedade de antimicrobiano, imunoestimulador, anti-inflamatório (diminuindo certas citocinas inflamatórias), antioxidante, até analgésico e espasmolítico. Os efeitos antimicrobianos envolvem uma variedade de bactérias, vírus e fungos. No entanto, espécies de eucalipto determinam sua potência. Seu uso inalatório ou oral pode fornecer benefícios.

CURCUMINA

Um dos efeitos da cúrcuma é ser um anti inflamatório potente, inibindo diretamente uma proteína que desencadeia todo processo de inflamação chamada de NF-k β . É um dos poucos agentes capaz de inibir este fator. Isso já é percebido com uma dose de 150mg. Também exerce um efeito de supressão nos macrófagos. E parece que induz a autofagia que seria uma forma do corpo em exterminar células cancerígenas ou não efetivas. A curcumina afeta a atividade imune, contribuindo para seus efeitos anti-inflamatórios. Especificamente, a curcumina inibe a liberação neutrofílica excessiva e prolongada de citotoxinas, limitando assim a inflamação e os danos teciduais associados (Jančínová, 2012). A curcumina inibe a agregação plaquetária e tem um efeito anticoagulante ao aumentar a fibrinólise (Keihanian, 2018).

Deixaria a curcumina para fase pós inflamatória. (após os primeiros dias de infecção). Dose: de 500 a 1000mg /dia

CHA VERDE:

O chá verde tem propriedades anticarcinogênicas, anti-inflamatórias, antimicrobianas e antioxidantes. As propriedades anti-inflamatórias gerais do chá verde incluem a capacidade de diminuir a desnaturação de proteínas e aumentar a produção de citocinas anti-inflamatórias. Também tem um

poder antimicrobiano. As catequinas EGCG e ECG inibem tanto a replicação do RNA, quanto a liberação de novos vírus e dentro das células (SONG, et al., 2005) Harakeh e seu grupo de pesquisa, em 2008, avaliaram o potencial antiviral do EGCG frente ao vírus HTLV-1, e utilizando linhagens celulares leucêmicas e não leucêmicas, relatam que as células infectadas, frente ao EGCG entram em apoptose e sofrem parada de ciclo celular como mecanismo antiviral. As catequinas do chá verde também demonstraram ser eficazes contra vários vírus, parasitas, fungos e até príons. Os principais efeitos antivirais incluem a inibição da ligação do vírus às células hospedeiras (adenovírus, enterovírus, HBV, HCV, HIV, HSV, influenza e rotavírus); inibição da síntese de RNA e DNA viral e transcrição de genes virais (enterovírus, EBV, HBV, HCV e HIV); e destruir e alterar funcionalmente várias moléculas virais (adenovírus, HSV e influenza) (Steinmann,2013) (Xu,2017) (Reygaert,2018) Sugiro o chá verde em qualquer momento, porém é bem interessante usá-lo na fase anti-inflamatória e de recuperação de vitalidade. Vale consumir o próprio chá na forma de matcha, ou um extrato padronizado. Dose: 500 a 1000mg (180mg de ECGC) /dia

LUTEOLINA:

Em 2004, uma pesquisa visando o descobrimento de drogas que fossem eficazes contra o coronavírus, patógeno causador da Síndrome respiratória aguda severa, evidenciou que a luteolina é capaz de inibir a entrada do vírus na célula, o que a torna uma molécula promissora ao desenvolvimento de um medicamento, e também serve de modelo de estudos de possíveis novas drogas contra este agente infeccioso (Yi, et al., 2004).

QUERCETINA:

A quercetina, um polifenol derivado de plantas, possui uma ampla gama de ações biológicas, incluindo atividades anti-carcinogênicas, anti-inflamatórias e antivirais; bem como atenuar a peroxidação lipídica, a agregação plaquetária e a permeabilidade capilar. Esta revisão enfoca as propriedades físico-químicas, fontes alimentares, absorção, biodisponibilidade e metabolismo da quercetina, especialmente os

principais efeitos da quercetina na inflamação e na função imunológica. A quercetina é capaz de inibir a produção de IL-6 estimulada por IL-1 a partir de mastócitos humanos e a quercetina pode bloquear a secreção de IL-6 e as duas etapas principais de transdução de sinal envolvidas. (Kandere,2006) Existem vários estudos em humanos que investigam a correlação da quercetina e seus efeitos imunomoduladores. A literatura apóia as capacidades antivirais da quercetina quando é cultivada com células-alvo e um amplo espectro de patógenos, incluindo rinovírus, adenovírus e coronavírus. O impacto da co-ingestão de dois ou mais flavonóides aumenta sua biodisponibilidade e os resultados na imunidade. A maioria das pesquisas in vitro sugere que a quercetina possui antiinflamação e melhora imunológica. (Yao,2016) Dose: 600mg até 2x/dia.

Outros suplementos interessantes: vitaminas do complexo b, resveratrol, oregano, alecrim.

OPÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Nenhuma droga específica para o Covid19 está disponível. O que mais se tem aplicado até então é o uso de drogas antivirais de amplo espectro, como análogos de Nucleosídeo e também inibidores da protease que podem atenuar a infecção por vírus até que o antiviral específico fique disponível.

HIDROXICLOROQUINA (HCQ)

A cloroquina e a hidroxicloroquina são medicamentos antimaláricos amplamente utilizados com propriedades imunomodulatórias conhecidas que estenderam seu uso a várias doenças imuno-reumatológicas, incluindo a Artrite reumatoide. Considerando a fisiopatogenia da Covid 19 a HCQ teria duas promessas: Diminuir a replicação viral e atuar no sistema imune e reduzir as citocinas. O tratamento com hidroxicloroquina está significativamente associado à redução / desaparecimento da carga viral em pacientes com COVID-19 e seu efeito é reforçado pela azitromicina. (Gautret,2020). Vinte casos foram tratados em um estudo e mostraram uma redução significativa do transporte viral após a comparação com os controles, mas foi um estudo não randomizado. A capacidade da cloroquina

de produzir um efeito antiviral é conhecida desde o final da década de 1960. Vários mecanismos pelos quais a droga é capaz de interferir no crescimento e na disseminação de diferentes vírus (incluindo o coronavírus) foram demonstrados em estudos *in vitro*, embora a experiência *in vivo* subsequente tenha sido controversa. Em concentrações clinicamente admissíveis, a cloroquina é capaz de aumentar o pH endossômico necessário para a fusão vírus na célula humana, inibir a atividade do receptor de pedágio e interferir na glicosilação terminal do receptor celular ACE 2. Todas essas funções podem influenciar e dificultar bem a ligação vírus-receptor, resultando em um efeito potencial da droga nos estágios de entrada e pós-entrada da infecção por SARS CoV. Além disso, a cloroquina tem efeitos imunomoduladores, suprimindo a produção / liberação de TNF- α e IL-6. (Vicent,2005)

Como consequência, a cloroquina foi recentemente incluída em pelo menos 10 ensaios clínicos randomizados atualmente em andamento na China, onde é testada para o tratamento de COVID-19 sob vários protocolos de combinação com os medicamentos antivirais mencionados. Resultados intermediários de mais de 100 pacientes demonstraram que a cloroquina é superior ao tratamento controle, melhorando os achados de imagem pulmonar, inibindo a exacerbação da pneumonia, promovendo uma conversão negativa do vírus e diminuindo o curso da doença em diferentes níveis de gravidade (Gao,2020). Em um estudo recente com pacientes em tratamento com COVID-19, no sexto dia de tratamento, 100% dos pacientes tratados com hidroxicloroquina em combinação com o antibiótico macrolídeo azitromicina foram curados virologicamente, comparando com 57,1% em pacientes tratados apenas com hidroxicloroquina e 12,5% no grupo controle . Atualmente, a cloroquina e a hidroxicloroquina serão testadas em pacientes com pneumonia causada por 2019-nCoV e cloroquina como medicamento preventivo para COVID-19. (Gautret 2020) A investigação clínica constatou que alta concentração de citocinas foi detectada no plasma de pacientes críticos infectados com SARS-CoV-2, sugerindo que a tempestade de citocinas estava associada à gravidade da doença. Além de sua atividade antiviral direta, o HCQ é um agente anti-inflamatório seguro e bem-sucedido que tem sido amplamente utilizado em doenças auto-imunes e pode diminuir significativamente a produção de citocinas e, em particular, fatores pró-inflamatórios. Portanto, em pacientes

com COVID-19, o HCQ também pode contribuir para atenuar a resposta inflamatória. Em conclusão, nossos resultados mostram que o HCQ pode inibir eficientemente a infecção por SARS-CoV-2 in vitro. Em combinação com sua função anti-inflamatória, prevemos que o medicamento tenha um bom potencial para combater a doença. (Lyu,2020)

Uma dose de carga oral de 400 mg duas vezes ao dia, seguida de uma dose de manutenção de 200 mg administrada duas vezes ao dia por 4 dias parece ser a melhor opção para o gerenciamento da infecção por SARS-CoV-2 . (Yao,2020). Entretanto, tem muitos ensaios clínicos melhores conduzidos que devem ter uma conclusão mais apurada, das doses, efeitos colaterais, eficácia e qual melhor momento de introduzi - la.

REMDESIVIR

O remdesivir é um inibidor análogo de nucleotídeo do dependente de RNA da polimerase do RNA EBOLA. O mecanismo sugerido para o remdesivir envolve o estágio pós-entrada das células hospedeiras. Dyer et al. 2019 descreveram achados de reduzir em mais de 30% a mortalidade do Vírus ebola. Neste estudo 499 pacientes foram tratados e a taxa de mortalidade foi de 33% nos que receberam o tratamento e de 75% no grupo controle. Wang et al. 2020 apresentou dados mostrando que o remdesivir é eficaz contra o 2019-nCoV nas células. O mecanismo sugerido para o remdesivir envolve o estágio pós-entrada das células hospedeiras. Desde seu primeiro surto na China, o COVID-19 foi tratado empiricamente com terapia antiviral, empregando primeiro agentes já usados em epidemias prévias de síndrome respiratória aguda grave(Lim, 2020). Então, vários ensaios clínicos randomizados foram iniciados na China e, mais recentemente, na Itália, investigando diferentes opções de tratamento, variando de medicamentos antivirais clássicos como lopinavir / ritonavir, a antivirais mais recentes como remdesivir, a agentes não convencionais, como cloroquina e hidroxicloroquina. A última fronteira de tratamento contra COVID-19 parece ser representada por um anticorpo monoclonal humanizado recombinante, chamado tocilizumab, que liga o receptor de IL-6 humano, inibindo sua transdução de sinal (Xu,2020). Atualmente, o tocilizumabe é usado para artrite reumatoide. O tratamento antiviral deve ser realizado em

tempo hábil e prestar atenção ao tratamento de comorbidades, especialmente para diabetes e doenças cardiovasculares (Wu,2020) O OSELTAMIVIR mais conhecido por nós como Tamiflu é outro medicamento aprovado para o tratamento da influenza A e B; inibe a neuraminidase viral e, conseqüentemente, bloqueia a liberação de partículas virais das células hospedeiras, reduzindo a disseminação no trato respiratório. Além disso, o uso de oseltamivir já foi relatado durante a epidemia de COVID-19 na China, com ou sem antibióticos. (Rosa,2020)

A PIRFENIDONA (Esbriet®) tem sido utilizada no tratamento de doenças idiopáticas da fibrose pulmonar devido a efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, inibindo IL-1 β e IL-4. Estes efeitos anti-inflamatórios podem ser úteis na infecção por SARS-CoV-2.

O BEVACIZUMABE é um anticorpo monoclonal humanizado que tem como alvo o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e pode reduzir os níveis de VEGF causados por hipóxia, inflamação grave e regulação positiva do epitélio do trato respiratório infectado, o que pode suprimir o edema em pacientes com COVID-19.

Os cientistas confirmaram anteriormente que os inibidores da protease LOPINAVIR e RITONAVIR, usados para tratar a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), poderiam melhorar o resultado de pacientes com MERS-CoV e SARS-CoV. Foi relatado que as cargas virais de β -coronavírus de um paciente com COVID-19 na Coreia diminuíram significativamente após o tratamento com lopinavir / ritonavir (Kaletra®) . (Lim,2020)

A BROMEXINA é um inibidor da protease transmembranar serina; essa protease é responsável pela ativação da glicoproteína S da SARS-CoV e MERS-CoV pela entrada viral através da membrana plasmática. Na prática é usado como um mucolítico, facilitando a eliminação das secreções. Ainda com poucas evidências no COVID 19.

ADALIMUMABE

Adalimumabe é um medicamento usado como inibidor do fator de necrose tumoral, obtido da imunoglobulina humana. É um anticorpo monoclonal unicamente humano. Se a patogênese envolve o TNF-, nada mais interessante que algum fator que possa inibi-lo. Mas ainda não temos evidência em ensaios clínicos com o Covid19.

TOCILIZUMAB

O tocilizumabe (TCZ) é um anticorpo monoclonal de IL-6 humano recombinante, que se liga especificamente a receptores de IL-6 solúveis e ligados à membrana (IL-6R), bloqueando assim a sinalização de IL-6 e sua resposta inflamatória mediada. A eficácia do tocilizumab para o COVID-19 ainda está sob investigação, com bastidores ainda inexplorados e evidências desconfortáveis a montante provenientes do cenário da infecção por influenza. Até agora, vários ensaios clínicos foram registrados sobre segurança e eficácia do tocilizumabe no tratamento de pneumonia grave por COVID-19 em pacientes adultos, incluindo um estudo multicêntrico e controlado randomizado para a eficácia e segurança do tocilizumabe no tratamento de novas pneumonias. O seu uso é uma boa promessa para os casos mais graves de tempestade de Citocinas.

MEDICINA CHINESA:

Houve um uso generalizado da medicina tradicional chinesa durante o último surto de SARS-COV e atualmente está sendo usado na China. As cinco ervas mais usadas foram Astragali Radix (Huangqi), Glycyrrhizae Radix Et Rhizoma (Gancao), Saposhnikoviae Radix (Fangfeng), Atractylodis Macrocephalae Rhizoma (Baizhu) e Lonicerae Japonicae Flo. (Luo,2020)

ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO HORMONAIS:

Devemos aplicar terapia anti-inflamatória em pacientes com COVID-19? Qual paciente devemos tratar com regime anti-inflamatório e quando começar? Qual a duração do tratamento? Qual medicamento é a melhor

escolha? Todas as perguntas acima ainda estão em intenso debate e não chegam a um consenso. O papel dos AINEs no curso de infecções virais ainda é controverso. Demonstrou-se que o ibuprofeno induz uma superexpressão da ECA2 quando usado em ratos diabéticos e esse efeito pode teoricamente aumentar a suscetibilidade e piorar o curso clínico da infecção por COVID-19 em pacientes tratados. Além disso, o uso de AINEs e acetaminofeno pode estar associado a um mascaramento do aumento da febre durante o COVID-19, resultando em um atraso no diagnóstico e no gerenciamento adequado da infecção. (Fang,2020)

CORTICOESTEROIDES

No geral, não existe uma razão clara para esperar que os pacientes com infecção por COVID-19 se beneficiem dos corticoesteróides sistêmicos e é mais provável que sejam prejudiciais. (Russel,2019) De fato, as orientações provisórias atuais da OMS sobre o manejo clínico da infecção por COVID-19 desaconselham o uso dos corticoesteróides, a menos que indicado por outro motivo. (WHO; 2020.) A principal preocupação é que medicamentos anti-inflamatórios, como o corticosteróide, possam atrasar a eliminação do vírus e aumentar o risco de infecção secundária, principalmente naqueles com comprometimento do sistema imunológico. Em segundo lugar, os agentes biológicos direcionados às citocinas pró-inflamatórias só podem inibir o fator inflamatório específico e, portanto, podem não ser muito eficazes para conter a deterioração no COVID-19, no qual outras citocinas talvez sejam de importância significativa. Em terceiro lugar, alguns medicamentos anti-inflamatórios, também bloqueiam a produção de INF-a, importante no combate ao vírus, e teoricamente podem não ser adequados para o tratamento dependendo da fase do COVID-19. O benefício do uso de glicocorticóides é provavelmente superado pelo efeito adverso. Wang et al. relataram que 44,9% dos pacientes com COVID-19 receberam terapia glicocorticóide, sem resultados efetivos observados . Portanto, a eficácia e os efeitos adversos associados aos glicocorticóides no COVID-19 precisam ser elucidados

PLASMA:

Um grupo de cientistas tiveram uma idéia brilhante: Pegar plasma de uma pessoa curada e jogar na pessoa infectada que ainda não venceu a doença. Uma dose de 200 mL de plasma convalescente (CP) derivado de doadores recém recuperados com os títulos de anticorpos neutralizantes acima de 1: 640 foi transfundida para os pacientes como um complemento aos cuidados de suporte. No sexto dia após o tratamento, o vírus que causa o COVID-19 era indetectável em sete dos dez participantes. Os receptores não apresentaram efeitos colaterais significativos (K. Duan et al. 2020).

VACINAS:

O desenvolvimento da vacina torna-se necessário para prevenção e erradicação final da SARS-CoV-2. As vacinas inativadas são um dos principais tipos de vacinas convencionais que podem ser facilmente produzidas e rapidamente desenvolvidas. Nesta abordagem, os viriões SARS-CoV-2 podem ser quimicamente e / ou fisicamente inativados para provocar anticorpos neutralizantes. No caso de SARS-CoV e MERS-CoV, os anticorpos neutralizantes foram induzidos com sucesso e de forma robusta por uma vacina inativada em todos os tipos de experiências com animais. Embora as vacinas inativadas ainda devam ser testadas, abordagens alternativas incluem vacinas vivas atenuadas, vacinas de subunidades e vacinas vetorizadas. Todas estas merecem mais investigações e testes em animais. As pesquisas estão acontecendo a uma velocidade gigante e há mais de 20 vacinas atualmente em desenvolvimento. O primeiro teste humano para uma vacina foi anunciado no mês passado por cientistas de um laboratório na cidade americana de Seattle. Eles tomaram o passo incomum de pular qualquer pesquisa com animais para testar a segurança ou eficácia da vacina. Apenas duas semanas depois que os cientistas chineses relataram a primeira sequência genômica do vírus, McLellan e seus colegas projetaram e produziram amostras de sua proteína “S”(Spike Protein) que são as prolongações do Coronavírus formando o aspecto de coroa. Estas proteínas que permitem o vírus acoplar nas células nos receptores ECA.

Os papéis da proteína spike (proteína S) na ligação do receptor e na fusão por membrana indicam que as vacinas baseadas na proteína spike podem

induzir anticorpos para bloquear a ligação e fusão do vírus ou neutralizar a infecção pelo vírus. Entre todas as proteínas estruturais do SARS-CoV, a proteína spike é o principal componente antigênico que é o foco dos cientistas. A proteína Spike foi, portanto, selecionada como um alvo importante para a vacina contra o coronavírus e o desenvolvimento antiviral.

A proteína “S” no vírus que causa o COVID-19 é bastante semelhante à do seu parente próximo, o vírus SARS. Também parece ligar células humanas com mais força do que o vírus SARS, o que pode ajudar a explicar por que o novo coronavírus parece se espalhar mais facilmente de pessoa para pessoa, principalmente por transmissão respiratória. Os cientistas também podem usar a proteína “S” para isolar anticorpos produzidos naturalmente de pessoas que se recuperaram do COVID-19. Esses anticorpos podem formar a base de um tratamento para pessoas que foram expostas ao vírus, como profissionais de saúde.

ANOSMIA

Um ponto intrigante sobre a pandemia Covid 19 é sobre a capacidade deste vírus causar a perda do olfato. Além de afetar o próprio sistema imune e fazer com que a reação do ser humano, mate ou agrida ele mesmo, o olfato é indispensável para a qualidade de vida. Determinam os sabores de alimentos e bebidas e fornecem proteção contra uma variedade de riscos ambientais, incluindo vazamento de gás natural, fogo e alimentos estragados. O olfato é usado para verificar se nossas roupas, casas e escritórios estão limpos e é essencial para desfrutar plenamente de flores, perfumes, natureza, produtos de cuidados pessoais e ocasiões festivas e impulsos sexuais.

Uma infecção respiratória superior viral é uma das causas mais comuns de perda olfativa, representando 20% a 30% dos pacientes na maioria dos estudos. Dada a natureza onipresente das infecções respiratórias superiores, não está claro o que predispõe alguns pacientes a desenvolver essa complicação. Embora muitos estudos tenham investigado vírus comuns causadores do resfriado, as evidências clínicas relacionadas aos vírus causadores da disfunção olfativa não foram conclusivas. Ainda não sabemos ao certo o porque perdemos o olfato. Estudos demonstraram alterações degenerativas no epitélio olfativo, cuja gravidade parece estar correlacionada com a gravidade da perda olfativa. Justamente, nesta lesão epitelia, mora minha hipótese para a fisiopatogenia do Covid19. Quando o vírus é inalado e infecta células epiteliais respiratórias, as células dendríticas fagocitam o vírus e apresentam antígenos nas células T. A função das células T efectoras matando as células epiteliais infectadas e as células T CD8 + citotóxicas produzem e liberam citocinas pró-inflamatórias que induzem a apoptose celular. Tanto o patógeno (CoV) quanto a apoptose celular desencadeiam e amplificam a resposta imune. A exacerbação da produção de citocinas, o recrutamento excessivo de células imunes e os danos epiteliais incontrolláveis geram um círculo vicioso. Isso no epitélio olfatório provavelmente causa a anosmia. Será que algum vírus invade os nervos olfatórios? Ainda não sabemos.

Embora nenhuma terapia disponível tenha se mostrado extremamente eficaz, dados de acompanhamento a longo prazo descobriram que aproximadamente dois terços desses pacientes acabam experimentando uma melhora significativa em sua função olfativa.

Em 2006 foi publicado um relato de caso de uma paciente de 27 anos, com síndrome respiratória aguda grave (SARS). Evoluiu com sintomas típicos de SARS. Embora tenha recuperado quase completamente da maioria dos sintomas após o tratamento, ela observou anosmia de início agudo três semanas após o início de seu primeiro sintoma. O exame de ressonância magnética do cérebro não mostrou lesão definitiva. Sua anosmia persistiu por mais de 2 anos durante o acompanhamento. A neuropatia periférica e a miopatia foram relatadas como um problema concomitante durante o estágio convalescente da SARS, enquanto a sequelas de anosmia permanente na SARS não havia sido relatada anteriormente. A neuropatia olfativa, pode ser um tipo especial de neuropatia induzida pela infecção pelo vírus corona na SARS. O teste da função olfativa deve ser realizado em exames de rotina para pacientes com SARS. (Huwang, 2006) Como a fisiopatologia ainda é duvidosa, os tratamentos divergem e nem todos mostraram eficácia. As opções são variadas: Zinco, vitamina A, Complexo B, Alfa lipóico, corticoides tópicos, corticoides sistêmicos, limpeza nasal e entre outros que veremos. No final coloco um protocolo para quem teve anosmia.

CORTICOSTERÓIDES:

O tratamento com corticosteróides tópicos e sistêmicos, não foi eficaz para a perda olfativa pós-viral em um estudo realizado por Ikeda em 1995. Possíveis tratamentos testados na literatura: Zinco, vitamina A, Complexo B, Alfa lipóico, corticoides tópicos, corticoides sistêmicos. Em muitos casos, os sprays nasais tópicos não conseguem atingir adequadamente os recessos mais altos do nariz. Nesses casos, a eficácia pode ser aumentada pela administração de esteróides em uma posição da cabeça para baixo ou lateral, como a posição de Moffett (Moffett, 1941; Canciani e Mastella, 1988). Se o mecanismo de pulverização nasal não funcionar bem quando evitado, evitar a cabeça após a administração do tópico pode, no entanto, facilitar o movimento do esteróide através da fenda olfativa e na área do

receptor. Gotas de esteróides também foram usadas na posição de cabeça para baixo no lugar de sprays para facilitar a penetração no meato olfativo, embora a absorção sistêmica possa ser um problema. Desta forma o que mais indico para o uso de corticoides tópicos é no sistema de limpeza Nasal Indiana Jalanet (com o frasco Lota de 125 a 225ml), o qual falarei mais abaixo. Recentemente, Nguyen e Patel (2018) mostraram, em um estudo com 133 pacientes com etiologias variadas, que a budesonida mais o treinamento olfativo foi mais eficaz na melhoria dos resultados dos testes de identificação de odores do que o treinamento olfativo sozinho.

É muito provável que a anosmia venha de uma inflamação da cavidade nasal e dos seios nasais e vários fitonutrientes se mostraram eficazes para o tratamento de rinossinusites. Apesar de ter poucos trabalhos do tratamento fitoterápico para a anosmia, podemos inferir (sem nível de evidência para isso), que evitando a inflamação nas cavidades nasal ajudaria de certa forma o tratamento da anosmia viral. No meu caso, senti um espessamento do muco nasal e nos seios maxilares por muitos dias pós infecção pelo COVID 19 (até o 15º dia).

Algumas plantas que poderiam ajudar e já foram comprovadas em estudos clínicos para o tratamento da rinossinusite aguda incluem: eucalipto, pelargonium sidoides, spirulina, echinacea, alecrim, mentha piperita. Todos os estudos de sua aplicação no resfriado comum e na rinossinusite aguda relataram benefício do tratamento versus placebo, com severidade e duração significativamente reduzidas, sem efeitos colaterais graves. (Karkos, 2007; Guo, 2006; Jund 2015; Laccoueyre, 2017)

ÁCIDO ALFA LIPOICO:

Uma abordagem intrigante que é promissora é a administração de ácido alfa-lipóico. Esse ácido graxo penetra na barreira hematoencefálica; seu metabolito ativo aumenta a velocidade de condução do nervo motor e a microcirculação e é um potente antioxidante. (Hummel, 2002) O ácido alfa-lipóico (ALA) tem sido usado em esforços para tratar ou prevenir neuropatias diabéticas com alguma eficácia em concentrações mais altas (600mg / dia) (Cakici et al., 2016). Em um outro estudo, Hummel et al. (2002) avaliaram os efeitos do ALA (600 mg / dia) na função olfativa de 23

pacientes com anosmia pós-viral. e poucos estudos com o alfa lipoico e anosmia surgiram após estes. O estudo do Hummel não foi duplo cego e não comparou com um controle. A idéia é que o ácido alfa lipoico tem outros benefícios como antioxidação, anti inflamatório e ajudaria nossas mitocôndria a produzir energia com mais eficiência. Desta forma, optei por colocar o Ácido alfa lipoico no “hall” de tratamentos da anosmia pós viral, mesmo com baixa evidência na literatura científica.

CAROVERINA:

Um estudo de Quint et al. (2002) procuraram determinar se a caroverina, pode ser útil no tratamento de pacientes com alterações sensoriais na função olfativa. A justificativa para sua eficácia potencial é baseada no pressuposto de que a função olfativa é impactada pela excitotoxicidade mediada por glutamato e evidencia que, na cóclea, os derivados da linha quinox previnem essa toxicidade e desencadeiam mecanismos de reparo dendrítico e sináptico (por exemplo, Ehrenberger, 2002; Nohl et al., 2003; Duan et al., 2006).

Em relação à linha de base, os indivíduos anosmáticos tratados com caroverina tiveram melhor desempenho após o tratamento em ambos os limiares. A caroverina também melhorou os limiares, mas não os resultados dos testes de identificação de odores, dos sujeitos hipossômicos. No grupo tratado com zinco, ninguém evidenciou melhora. Os resultados deste estudo, são encorajadores, embora nenhuma diferenciação entre diferentes classes etiológicas tenha sido feita e os antagonistas do glutamato não possam ser tomados por longos períodos devido a efeitos colaterais indesejáveis. Além disso, os efeitos observados não foram grandes e não está claro por que um grupo controle não tratado não foi empregado. Embora alguns estudos tenham relatado efeitos positivos do sulfato de zinco na função olfativa, por exemplo, na perda olfativa relacionada ao trauma (Aiba et al., 1998), a maioria não possui (Henkin et al., 1976) e alguns até relataram que doses de sulfato de zinco por via oral podem afetar negativamente a função olfativa em algumas pessoas (Aiba et al., 1998; Lyckholm et al., 2012). Se este for o caso, seria de esperar que o sulfato de zinco tivesse uma melhora espontânea atenuada nos controles durante o

período deste estudo. Claramente, esse estudo inovador e provocativo precisa ser repetido usando um grupo de controle que não recebe nenhuma forma de tratamento potencialmente ou negativamente associada a um impacto na função olfativa. (Doty,2019). Ainda não estou convencido no uso da caroverina.

PROTOCOLO ANOSMIA:

- Ácido alfa liópico 300mg 2x/dia
- Quercetina 600mg 2x/dia
- JalaNeti – Limpeza nasal (vide abaixo como fazer)
- Estimulos sensoriais 3x por dia.

Limpeza Nasal: Aqui existe uma bela controversa. Alguns otorrinos contra indicam a limpeza nasal para os casos de Covid 19, outros apoiam. Minha percepção: A limpeza nasal pode ajudar muito, porém deve ser feita com critério e cuidados. Se sobrar água nas cavidades nasal, podemos pior o quadro e fazer verdadeiros meios de cultura para micro organismos. Aplico a limpeza nasal em muitas pessoas há mais de 15 anos e o que percebi foi exatamente a questão da técnica. Se existe qualquer infecção não adianta apenas lavar com soro fisiológico e correr o risco de não retirar todo líquido. A cavidade nasal é cheia de tortuosidades, recessos e ainda os seios nasais, verdadeiras cavernas onde se entra com dificuldade e para sair é muito pior. Gosto de usar o Lota, um frasco indiano que permite uma limpeza intensa e com volume o suficiente para.

Nestes caso, frente a qualquer infecção acrescento algum fator antimicrobiano na solução com soro fisiológico 0,9 % ou água mineral adicionada de sal não iodado (uma colher de chá) e aqui são algumas opções: (considerando o frasco de 125-150ml)

- 3 gotas de limão
- 3 gotas de própolis
- Uma colher de sopa de mel
- meia a uma gota de mentha piperita
- uma colher de café vazia de óleo de côco.

É muito importante conhecer a procedência dos óleos essenciais assim como do própolis.

E um aditivo que coloco com certa frequência nestes casos de infecção e inflamação que usei na infecção pelo Covid-19 foi o corticoide tópico (fluticasona), diluído na solução de limpeza nasal (um spray para 125ml). Isso permite que o corticoide chegue em toda a cavidade, nos seios nasais e na parte superior da cavidade nasal onde encontram-se os nervos responsáveis pelo olfato (bulbo olfatório). Após a limpeza, o ideal é posicionar a cabeça para baixo e para os lados, expirando forte como se assoprasse um canudo vazio. Cuidado para não colocar muita força e sentir a pressão ou dor nos ouvidos. Vale você assistir tutoriais de como utilizar ou perguntar ao seu médico. Acabando a limpeza e as respirações, você pode hidratar a cavidade nasal com algum óleo (como girassol, gergelim, amêndoas ou coco) em pequena quantidade. Ou adicionar algumas gotas do óleo na própria limpeza. Isso impede que a lavagem da cavidade nasal com solução salina contribua para ressecar sua mucosa ou parede nasal.

Consideração final: Quando a ciência é escassa sobre algum tópico, a ideia é usar tudo que poderia ajudar, sem grandes efeitos colaterais. Um número considerável de pessoas experimenta resolução espontânea da disfunção olfativa sem intervenção iatrogênica durante esse período (London et al., 2008),

Exercícios Sensoriais:

Usar três essências diferentes. Fechar os olhos e tentar adivinhar qual é aquela essência. Poder usar canela, menta, café, cacau, cedro, ou incensos. O cheiro de queimado é um dos principais que devemos estimular, (evolutivamente como protetor). Vale tentar queimar um pedaço de papel e identificar a distância que você consegue perceber.

Considerações Finais!

COVID E OS PETS

Os gatos podem ser infectados com o coronavírus que causa o COVID-19 e podem se espalhar para outros gatos, mas provavelmente os gatos não passam aos humanos, ainda não temos evidências científicas disso. Os cães não são realmente suscetíveis à infecção, até as pesquisas atuais na China. (Mallapaty;2020)

Se eu tive contato com alguém contaminado? Seu médico e sua equipe de saúde pública avaliarão se você pode ser atendido em casa. Se for determinado que você não precisa ser hospitalizado e pode ser isolado em casa, você será monitorado pela equipe do seu departamento de saúde local ou estadual. Você deve seguir as etapas de prevenção até que um médico ou departamento de saúde local ou estadual diga que você pode retornar às suas atividades normais.

CRITÉRIOS PARA INTERNAÇÃO DOS SUSPEITOS DE COVID-19

- Hipoxemia - $\text{SaO}_2 < 93\%$ em ar ambiente
- Dispnéia

Qualquer sinal de desconforto respiratório, dentre eles:

- Taquipnéia, principalmente se frequência respiratória (FR) ≥ 28
- Uso de musculatura acessória
- Batimento de asa de nariz
- Sudorese
- Alteração do nível de consciência (sonolência, agitação e confusão mental)

Não realizar inalações, dar preferência para puff e spray com espaçador

EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAIS (EPI)

- Gorro

- Máscara de proteção para aerossóis (N95 ou equivalente)
- Óculos de proteção e protetor facial (face shield)
- Avental de isolamento
- Luvas de procedimento

LIMPEZA DOS EQUIPAMENTOS

- Recomenda-se que a limpeza dos equipamentos ocorra imediatamente após o uso utilizando-se substância alcoólica à 70% ou a base de cloro • Para equipamentos em uso contínuo e que permanecem dentro do ambiente de isolamento, manter a rotina de limpeza.

COVID 19 E GESTANTES:

Alterações nos sistemas cardiorrespiratório e imunológico durante a gravidez aumentam a suscetibilidade a infecções graves e comprometimento hipóxico, mas também pode atrasar o diagnóstico e controle naquelas com apenas sintomas leves do trato respiratório superior, como dor garganta e congestão nasal - A rinite gestacional, devido à hiperemia da nasofaringe mediada por estrogênio, geralmente afeta um quinto das mulheres saudáveis no final da gravidez e resulta em acentuada congestão nasal e rinorreia e isso poderia até mascarar os sintomas do COVID-19. Existe um risco teórico de transmissão vertical, semelhante ao observado na SARS, como o ACE2. O receptor é amplamente expresso na placenta. Mais recentemente, dois recém-nascidos de mães infectadas com COVID-19 testaram positivo para SARS-CoV-2 trazendo preocupações sobre a possibilidade de transmissão vertical. Alterações fisiológicas e mecânicas na gravidez aumentam a suscetibilidade a infecções em geral, principalmente quando o sistema cardiorrespiratório é afetado, e estimulam a rápida progressão para insuficiência respiratória na grávida. Além disso, o viés da gravidez em relação ao domínio do sistema T-helper 2 (Th2), que protege o feto, deixa a mãe vulnerável a infecções virais, que são mais efetivamente contidas pelo sistema Th1. Esses desafios únicos exigem uma abordagem integrada das gestações afetadas pela SARS-CoV-2. O parto normal não é contra indicado nas pacientes com Covid19. Embora os dados não sugiram um risco de transmissão vertical, o atraso na fixação do cordão

umbilical e algumas sociedades de Obstetras sugerem contato evitar o contato pele a pele caso a mãe estivesse com Covid19. O que na minha opinião deve ser revisto e observado com toda cautela pois é um momento muito importante para conexão Mãe-filho entre outras vantagens como construção do microbioma do recém nascido etc.... (Dashraath 2020)

PROTOSCOLOS DE COMBINAÇÕES

Serão 4 fases:

- Prevenção
- Inflamatória
- Antiinflamatória
- Restauração

FASE DE PREVENÇÃO:

Zinco 10mg 3x/dia

Alho fresco 1 dente macerado ao dia

Vitamina C 200mg 3x por dia

Sabugueiro 500mg 1x ao dia ou em forma de chá

Propolis 15 gotas pela manhã

Vitamina D 2000 a 5000ui /dia

Vitamina A

Magnésio Treonato (150mg a noite)

Ecchinacea

Astragalus

Eucalipto em chás ou em difusores no ambiente

Outros: Orégano, licorice, mel, Cogumelo imunoestimulantes

Jejum intermitente

APÓS SURGIMENTOS DOS SINTOMAS OU TESTE POSITIVO:

Para evitar: Dado o papel integral das citocinas inflamatórias (ou seja, IL-1B e IL-18) na patogenicidade do COVID-19, bem como a impossibilidade de prever quais indivíduos são suscetíveis à “tempestade de citocinas”, parece prudente evitar o uso de agentes imunoestimuladores que aumentam essas citocinas. Novamente, na ausência de dados clínicos humanos, é necessário cuidado com os seguintes agentes ativadores imunológicos devido à evidência pré-clínica do aumento da produção de IL-1B e / ou IL-18 nas células imunológicas infectadas: (Alschuler,2020)

NESTA FASE NÃO USAR OS SEGUINTE:

- Sambucus nigra (Elderberry)

- Extratos isolados de polissacarídeos de cogumelos medicinais
- Echinacea angustifolia e E. purpurea
- Vitamina D

NA FASE INFLAMATÓRIA: (1 a 2 dias)

O que marca esta fase é o início de algum sintoma pulmonar, encurtamento da respiração ou sintomas não comuns como anosmia porém sem febre, sem dores no corpo:

Não fazer jejum

Suspender todos possíveis anti inflamatórios e imuno estimulantes Ficar apenas com: menta piperitha, Chá verde, vitamina C, Alho, Magnésio, zinco (pode aumentar para 50mg), creatina 2,5g 2x/dia.

Não fazer sauna

Não fazer banho frio

FASE ANTIINFLAMATORIA: (do 2º até 17º) as vezes se estende mais

O que marca o início desta fase é a febre ou dores musculares.

Chá verde (como matcha ou extrato padronizado)

Curcumina 500mg /dia

Omega 3 2g dia

Creatina 2,5g 2x/dia

Magnésio 150mg 3x/dia

Zinco 15mg 3x/dia

Cobre 1mg 3x/dia

Selênio

Quercetina 600mg 2x/dia

Alfa lipoico 300mg 2x/dia

Praticas de relaxamento apenas

Banho frio/Banho quente

Não fazer sauna

RESTAURAÇÃO: Após melhora dos sintomas inflamatórios e do quadro pulmonar (em geral após 15 a 21 dias até 6 semanas)

Nesta fase o foco é buscar a vitalidade, recuperar a disposição física e massa muscular.

Manter jejum intermitente porém aumentar em 500kcal no mínimo na dieta

Creatina 2,5g 2x /dia

Maca peruana (dose padrão de 1.500-3.000 mg)

Açaí 4 x/semana
Polén de abelha ou geléia real
Cacau 2x/semana
Mel 4x/semana
Tribulus terrestris 250-500mg por dia de um extrato de saponina a 60%
Horn Goat Weed (epimedium)
Considerar ashwagandha se houver indisposição física
Aumentar aporte de proteína para 1,5 -2,0g/kg/dia por 3 semanas
Melatonina 2,5mg por 15 dias em dias alternados
Manter: Magnésio, zinco, cobre, selênio, vitamina C.
Voltar com: Vitamina D, A e E, complexo B,
Introduzir colágeno ou proteína vegana 10 a 18g/ dia
Limitar a cafeína para 2x / semana.
Aumentar o sono para 8h/ noite.
Praticas de respiração com retenção
Praticas físicas, musculação e aeróbio
Sauna/ banho frio

ATENÇÃO: As informações e o entendimento do COVID-19 continuam a mudar rapidamente. É muito importante que grande parte deste protocolo não tem comprovação científica que apoie seu uso para o COVID-19. É interessante e importante estar amparado por um profissional médico para conduzir seu caso e suas receitas caso você contraia o vírus.

REFERÊNCIAS

Aiba T, Sugiura M, Mori J et al. (1998). Effect of zinc sulfate on sensorineural olfactory disorder. *Acta Otolaryngol Suppl* 538: 202–204.

Hummel T, Heilmann S, Huttenbriuk KB. Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *Laryngoscope* 2002;112:2076–80.

Ikeda K, et al. Efficacy of systemic corticosteroid treatment for anosmia with nasal and paranasal sinus disease. *Rhinology* 1995;33:162–5.

P.D. Karkos, S.C. Leong, A.K. Arya, S.M. Papouliakos, M.T. Apostolidou, W.J. Issing Complementary ENT: a systematic review of commonly used supplements *J Laryngol Otol*, 121 (2007), pp. 779-782

R. Guo, P.H. Canter, E. Ernst Herbal medicines for the treatment of rhinosinusitis: a systematic review *Otolaryngol Head Neck Surg*, 135(2006), pp. 496-506

R. Jund, M. Mondigler, H. Stammer, P. Stierna, C. Bachert Herbal drug BNO 1016 is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis *Acta Otolaryngol*, 135 (2015), pp. 42-50

O. Laccourreye A et. Al; Benefits, pitfalls and risks of phytotherapy in clinical practice in otorhinolaryngology *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases* Vol 134, Is 2, April, 2017,

Suzuki et al.: Viruses and Olfactory Dysfunction Identification of Viruses in Patients With Postviral Olfactory Dysfunction *Laryngoscope* 117: February 2007

Moffett AJ (1941). Postural instillation: a method of inducing local anesthesia in the nose. *J Laryngol Otol* 56: 429–436.

Canciani M, Mastella G (1988). Efficacy of beclomethasone nasal drops, administered in the Moffat's position for nasal polyposis. *Acta Paediatr*

Scand 77: 612–613.

Nguyen TP, Patel ZM (2018). Budesonide irrigation with olfactory training improves outcomes compared with olfactory training alone in patients with olfactory loss. *Int Forum Allergy Rhinol* 8: 977–981.

Doty Richard, Treatments for smell and taste disorders: A critical review *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 164 (3rd series), 2019

Hwang CS, Olfactory neuropathy in severe acute respiratory syndrome: report of A case. *Acta Neurol. Taiwan*, 2006 Mar; 15 (1):26-8

Mallapaty S., Coronavirus can infect cats — dogs, not so much; 01 april 2020

Van Doremalen N. et al; Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1 *NEJM*, March 17, 2020 DOI: 10.1056/NEJMc2004973

Nature 579, 183 (2020) doi: 10.1038/d41586-020-00660-x

Glob Health Res Policy. 2020 Mar 2;5:7. doi: 10.1186/s41256-020-00137-4. eCollection 2020. First two months of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) epidemic in China: real-time surveillance and evaluation with a second derivative model.

J Glob Antimicrob Resist. 2020 Mar 7. pii: S2213-7165(20)30050-3. doi: 10.1016/j.jgar.2020.02.021. 2019-novel coronavirus outbreak: A new challenge.

Balkan Med J. 2020 Mar 6. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.2.15. CT Manifestations of Novel Coronavirus Pneumonia: A Case Report

In vitro antiviral activity of fifteen plant extracts against avian infectious bronchitis virus

Leung, N.H.L., Chu, D.K.W., Shiu, E.Y.C. et al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nat Med*(2020).

<https://doi.org/10.1038/s41591-020-0843-2>

The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.16.20036145>

10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.2.15

Nature 579, 18-19 (2020) doi: [10.1038/d41586-020-00548-w](https://doi.org/10.1038/d41586-020-00548-w)

02 APRIL 2020 Pick of the coronavirus papers: Masks could cut spread of COVID-19 virus doi: [10.1038/d41586-020-00502-w](https://doi.org/10.1038/d41586-020-00502-w)

Palomares O. et al., Mechanisms of immune regulation in allergic diseases: the role of regulatory T and B cells ,Immunological Reviews. 2017;278:219–236.

Bennett MP ,Lengacher C Humor and Laughter May Influence Health IV. Humor and Immune Function eCAM 2009;6(2)159–164

Johnson JB, Summer W, Cutler RG, et al. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. Free Radic Biol Med. 2007;42:665–674.

Chevalier G1, The effects of grounding (earthing) on bodyworkers' pain and overall quality of life: A randomized controlled trial. Explore (NY). 2018 Oct 11. pii: S1550-8307(18)30251-9. doi: [10.1016/j.explore.2018.10.001](https://doi.org/10.1016/j.explore.2018.10.001).)

K. Duan et al. Preprint no medRxiv <http://doi.org/dqrs>; 2020.

Mattson, M. Hormesis Defined Ageing Res Rev. 2008 Jan; 7(1): 1–7.

Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 10]. J Crit Care. 2020;S0883-9441(20)30390-7. doi:[10.1016/j.jcrc.2020.03.005](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005)

Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized

clinical trial, 2020 Mar 20]. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;105949.

Wu, J., Li, W., Shi, X., Chen, Z., Jiang, B., Liu, J., ... Li, L. (2020). Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *Journal of Internal Medicine*.

Luo H, Tang Q-L, Shang Y-X, Liang S-B, Yang M, Robinson N, et al. Can Chinese medicine be used for prevention of corona virus disease 2019 (COVID-19)? A review of historical classics, research evidence and current prevention programs. *Chin J Integr Med*. 2020;

Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72–73.

Lim J, Jeon S, Shin HY. et al. Case of the index patient who caused tertiary transmission of COVID-19 infection in korea: the application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 infected pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. *J. Korean Med. Sci*. 17 35(6), e79 (2020).

Xu X, Han M, Li T. et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *chinaXiv:202003.00026v1* (2020)

Interleukin-6 limits influenza-induced inflammation and protects against fatal lung pathology. Lauder SN, Jones E, Smart K, Bloom A, Williams AS, Hindley JP, Ondondo B, Taylor PR, Clement M, Fielding C, Godkin AJ, Jones SA, Gallimore AM *Eur J Immunol*. 2013 Oct; 43(10):2613-25.

Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! [published online ahead of print, 2020 Mar 20]. *Autoimmun Rev*

Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020

Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020

Russell C.D., Millar J.E., Baillie J.K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet Lond Engl.* 2020;395:473–475.

World Health Organization . 2020. Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection When Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection is Suspected: Interim Guidance.

Gao J., Tian Z., Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020

Yao X., Ye F., Zhang M., Cui C., Huang B., Niu P. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) *Clin Infect Dis.* 2020

Zhang W, Zhao Y, Zhang F, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China [published online ahead of print, 2020 Mar 25]. *Clin Immunol.* 2020;214:108393.

Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clin Med (Lond).* 2020;20(2):124–127.

Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7(1):11. Published 2020 Mar 13.

Zhang R, Wang X, Ni L, et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment [published online ahead of print, 2020 Mar 23]. *Life Sci.* 2020;117583.

Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* (London, England) 2020;395:497–506

Cheung C.Y., Poon L.L.M., Ng I.H.Y., Luk W., Sia S.-F., Wu M.H.S., Chan K.-H., Yuen K.-Y., Gordon S., Guan Y., Peiris J.S.M. Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis. *J. Virol.* 2005;79:7819–7826.

Channappanavar R., Fehr A.R., Vijay R., Mack M., Zhao J., Meyerholz D.K., Perlman S. Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe.* 2016;19:181–193.

Boga J.A., Coto-Montes A., Rosales-Corral S.A., Tan D.-X., Reiter R.J. Beneficial actions of melatonin in the management of viral infections: a new use for this “molecular handyman”? *Rev. Med. Virol.* 2012;22:323–338.

Pedrosa A.M. da C., Weinlich R., Mognol G.P., Robbs B.K., Viola J.P. de B., Campa A., Amarante-Mendes G.P. Melatonin protects CD4⁺ T cells from activation-induced cell death by blocking NFAT-mediated CD95 ligand upregulation. *J. Immunol* (Baltimore, Md.: 1950) 2010;184:3487–3494

Rosa SGV and Santos WC. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. *Rev Panam Salud Publica.* 2020;44:e40. Dashraath P. et Al. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic and Pregnancy , Feb 2020.

Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020 Feb 15; 395(10223):507-513.

Lake M. et al. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research Clin Med (Lond). 2020 Mar; 20(2): 124–127.

Liu Q, Wang R, Qu G, Wang Y, Liu P, Zhu Y, et al. General anatomy report of novel coronavirus pneumonia death corpse. J Forensic Med. 2020;36(1):19–21

Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, Choe KW, Kang YM, Lee B, Park SJ Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. J Korean Med Sci. 2020 Feb 17; 35(6):e79.

Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, Seidah NG, Nichol ST Virol J. 2005 Aug 22; 2():69.

Guo YR, et. Al, The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status Mil Med Res. 2020; 7: 11.

Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 5]. Antiviral Res. 2020;177:104762.

Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. J Med Virol. 2020;10.1002/jmv.25728

Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). Indian J Pediatr. 2020;87(4):281–286. doi:10.1007/s12098-020-03263-6

Green a. , Li Wenliang , The Lancet, volume 395, issue 10225, p682, february 29, 2020

Shingal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) Indian J Pediatr. 2020; 87(4): 281–286.

Yuen KS, Ye ZW, Fung SY, Chan CP, Jin DY. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell Biosci.* 2020;10:40. Published 2020 Mar 16.

Yuen KS, et Al. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions *Cell Biosci.* 2020; 10: 40.

Shimizu, T., Hino, A., Tsutsumi, A., Park, Y. K., Watanabe, W., & Kurokawa, M. (2008). Anti-Influenza Virus Activity of Propolis in Vitro and its Efficacy against Influenza Infection in Mice. *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 19(1), 7–13.

Marizela ,Šabanović, & Saltović, Semir & Mujkić, Azra & Jasic, Midhat & Bahić, Zerina. (2019). Impact of Propolis on the Oral Health. *Balkan Journal of Dental Medicine*. 10.2478/bjdm-2019-0001.

Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020 A.A. Prather, et al. Behaviorally assessed sleep and susceptibility to the common cold *Sleep*, 38 (9) (2015), pp. 1353-1359

J.-Y. Choe, et al. Quercetin and ascorbic acid suppress fructose-induced NLRP3 inflammasome activation by blocking intracellular shuttling of txnip in human macrophage cell lines *Inflammation*, 40 (3) (2017), p. 980

H Hemila Vitamin c supplementation and respiratory infections: a systematic review *Mil Med*, 169 (11) (2004), p. 90

K. Kaihatsu, et al. Antiviral mechanism of action of epigallocatechin-3- o-gallate and its fatty acid esters *Molecules*, 23 (10) (2018), p. 2475

H. Yin, et al. Curcumin suppresses IL-1 β secretion and prevents inflammation through inhibition of the NLRP3 inflammasome *J Immunol*, 200 (8) (2018), p. 2835 C.C. Wen, et al. Specific plant terpenoids and lignoids possess potent antiviral activities against severe acute respiratory syndrome coronavirus *J Med Chem.*, 50 (17) (2007), p. 4087

T. Ding, et al. Kidney protection effects of dihydroquercetin on diabetic nephropathy through suppressing ROS and NLRP3 inflammasome Phytomedicine (41) (2018), p. 45

J.-R. Weng, et al. Antiviral activity of sambucus formosananakai ethanol extract and related phenolic acid constituents against human coronavirus NL63 Virus Res, 273 (2019), Article 197767

C. Chen, et al. Sambucus nigra extracts inhibit infectious bronchitis virus at an early point during replication BMC Vet Res, 10 (2014), p. 24

V. Barak, et al. The effect of sambucol, a black elderberry-based, natural product, on the production of human cytokines: I. Inflammatory Cytokines Eur Cytokine Netw., 12 (2) (2001), p. 290

M. Verway, et al. Vitamin D induces interleukin-1 β expression: paracrine macrophage epithelial signaling controls M. tuberculosis infection PLoS Pathog, 9 (6) (2013), Article e1003407

S.E. Tulk, et al. Vitamin D $_3$ metabolites enhance the NLRP3-dependent secretion of IL-1 β from human THP-1 monocytic cells J Cell Biochem, 116 (5) (2015), p. 711

R.A. Burger, et al. Echinacea-induced cytokine production by human macrophages Int J Immunopharmacol, 19 (7) (1997), p. 371

D.S. Senchina, et al. Human blood mononuclear cell in vitro cytokine response before and after two different strenuous exercise bouts in the presence of bloodroot and echinacea extracts Blood Cells Mol Dis, 43 (3) (2009).

Y. Yang, et al. Protein-bound polysaccharide-K induces IL-1 β via TLR2 and NLRP3 inflammasome activation Innate Immun., 20 (8) (2014), p.

Alschuler L, Weil. A. et al, Integrative considerations during the COVID-19 pandemic Review Article Explore 2020 1-3

Barros A. et. Al. A safety assessment of *Coriolus versicolor* biomass as a food supplement; Food Nutr Res.2016;60

Jung et Al., Immunomodulatory effects of a mycelium extract of *Cordyceps* (*Paecilomyces hepiali*; CBG-CS-2): a randomized and double-blind clinical trial BMC Complement Altern Med. 2019; 19: 77

Blagodatski A. Medicinal mushrooms as an attractive new source of natural compounds for future cancer therapy Oncotarget. 2018 Jun 26; 9(49): 29259–29274.

Wang D Tao Y, et Al. The immunological enhancement activity of propolis flavonoids liposome in vitro and in vivo. Evid Based Complement Alternat Med. 2014; 2014():483513.

Van Doremalen N et. Al., Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1 New England Journal of Medicine March 17, 2020

Seko, T., Imamura, S., Ishihara, K. et al. Inhibition of angiotensin-converting enzyme by selenoneine. Fish Sci 85, 731–736 (2019). <https://doi.org/10.1007/s12562-019-01321-3>

Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus Yushun Wan, Jian Shang, Rachel Graham, Ralph S. Baric, Fang Li Journal of Virology Mar 2020, 94 (7) e00127-20; DOI: 10.1128/JVI.00127-20

León-Ruiz, V.; González-Porto, A.V.; Al-Habsi, N.; Vera, S.; San Andrés, M.P.; Jauregi, P. Antioxidant, antibacterial and ACE-inhibitory activity of four monofloral honeys in relation to their chemical composition. Food Funct. 2013, 4, 1617–1624.

Gargouri, W.; Osés, S.M.; Fernández-Muiño, M.A.; Sancho, M.T.; Kechaour, N. Evaluation of bioactive compounds and biological activities of Tunisian propolis. LWT-Food Sci. Technol. 2019, 111, 328–336

Chen, S.Y.; Chu, C.C.; Chyau, C.C.; Yang, J.W.; Duh, P.D. Djulis (*Chenopodium formosanum*) and its bioactive compounds affect vasodilation, angiotensin converting enzyme activity, and hypertension. *Food Biosci.* 2019, 32, 100469.

Zhang, Q.; Song, C.; Zhao, J.; Shi, X.; Sun, M.; Liu, J.; Fu, Y.; Jin, W.; Zhu, B. Separation and characterization of antioxidative and angiotensin converting enzyme inhibitory peptide from jellyfish gonad hydrolysate. *Molecules* 2018, 23, 94

Maruyama, H.; Sumitou, Y.; Sakamoto, T.; Araki, Y.; Hara, H. Antihypertensive effects of flavonoids isolated from Brazilian green propolis in spontaneously hypertensive rats. *Biol. Pharm. Bull.* 2009, 32, 1244–1250.

Balasuriya, N.; Rupasinghe, H.P. Antihypertensive properties of flavonoid-rich apple peel extract. *Food Chem.* 2012, 135, 2320–2325.

Osés S.; Phenolic Profile, Antioxidant Capacities and Enzymatic Inhibitory Activities of Propolis from Different Geographical Areas: Needs for Analytical Harmonization *Antioxidants* 2020, 9(1), 75

Rzepecka-Stojko A.; Protective Effect of Polyphenol-Rich Extract from Bee Pollen in a High-Fat Diet, *Molecules*. 2018 Apr; 23(4): 805

Rangel-Huerta, O.D.; Pastor-Villaescusa, B.; Aguilera, C.M.; Gil, A. A systematic review of the efficacy of bioactive compounds in cardiovascular disease: Phenolic compounds. *Nutrients* 2015, 7, 5177–5216.

Balasuriya N, Rupasinghe HP LWT - Antihypertensive properties of flavonoid-rich apple peel extract *Food Science and Technology* 111 (2019) 328–336

Hussen M. Structural Variations in Human ACE2 may Influence its Binding with SARS-CoV-2 Spike Protein. *J Med Virol.* 2020 Apr 6.

Brake et al. Smoking Upregulates Angiotensin-Converting Enzyme-2 Receptor: A Potential Adhesion Site for Novel Coronavirus SARS-CoV-2

(Covid-19). J Clin Med. 2020 Mar 20;9(3). pii: E841.

Hoffmann et al., SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor 2020, Cell 181, 1–10

American Heart Association. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. Accessed March 20, 2020.

https://professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM_505836_HFSAACCAHA-statement-addresses-concerns-re-using-RAAS-antagonists-in-COVID-19.jsp

Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. ACS Chem Neurosci. 2020;11(7):995–998. doi:10.1021/acchemneuro.0c00122

Li Y. C.; Bai W. Z.; Hashikawa T. (2020) The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. J. Med. Virol.10.1002/jmv.25728

Ziegler C. Allon S, SARS-CoV-2 Receptor ACE2 is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Enriched in Specific Cell Subsets Across Tissues Cell, 17 Mar 2020

AlGhatrif M, Cingolani O, Edward G. Lakatta, The Dilemma of Coronavirus Disease 2019, Aging, and Cardiovascular Disease JAMA Cardiol. Published online April 3, 2020

Serafino A, et Al. Stimulatory effect of Eucalyptus essential oil on innate cell-mediated immune response. BMC Immunol. 2008 Apr 18;9:17. doi: 10.1186/1471-2172-9-17.

Matthias A, Banbury L, Stevenson LM, Bone KM, Leach DN, Lehmann RP. Alkylamides from echinacea modulate induced immune responses in macrophages. Immunol. Invest. 36(2):117-30 2007

Matthias A, Banbury L, Bone KM, Leach DN, Lehmann RP. Echinacea alkylamides modulate induced immune responses in T-cells. *Fitoterapia* 79(1):53-8 Jan, 2008

Manayi A, Vazirian M, Saeidnia S. Echinacea purpurea: Pharmacology, phytochemistry and analysis methods. *Pharmacogn Rev* 9(17):63-72 2015 Jan-Jun

Fonseca FN, Papanicolaou G, Lin H, Lau CB, Kennelly EJ, Cassileth BR, Cunningham-Rundles S. Echinacea purpurea (L.) Moench modulates human T-cell cytokine response. *Int. Immunopharmacol.* 19(1):94-102 Mar, 2014

Tiralongo E, Wee SS, Lea RA. Elderberry Supplementation Reduces Cold Duration and Symptoms in Air-Travellers: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Nutrients* 8(4):182 24 Mar, 2016

Zheng Y et Al.. A Review of the Pharmacological Action of Astragalus Polysaccharide. *Front Pharmacol.* 2020 Mar 24;11:349.

Wang J,. et al. Enhancing effect of antitumor polysaccharide from Astragalus or Radix hedysarum on C3 cleavage production of macrophages in mice. *J Pharmacol.* 1989 Nov; 51(3):432-4.

O polissacarídeo de Astragalus aumenta a imunidade e inibe o vírus da influenza aviária H9N2 in vitro e in vivo

Kallon S, et al. Astragalus polysaccharide enhances immunity and inhibits H9N2 avian influenza virus in vitro and in vivo *Journal of Animal Science and Biotechnology*, volume 4, Número do artigo: 22 (2013)

Stey C et Al. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur Respir J.* 2000 Aug; 16(2):253-62.

Eftekhari P, et Al. Preventive effect of N-acetylcysteine in a mouse model of steroid resistant acute exacerbation of asthma. *EXCLI J.* 2013; 12():184-92.

Blesa S, et Al. Effectiveness of oral N -acetylcysteine in a rat experimental model of asthma. *Pharmacol Res.* 2002 Feb; 45(2):135-40.

Davison G , Bovine colostrum and immune function after exercise. *Med Sport Sci.* 2012; 59():62-69.

Shing CM, et Al. Bovine colostrum supplementation and exercise performance: potential mechanisms. *Sports Med.* 2009; 39(12):1033-54.

Tam, M., Gómez, S., González-Gross, M. et al. Possible roles of magnesium on the immune system. *Eur J Clin Nutr* 57, 1193–1197 (2003). <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601689>

Kandere-Grzybowska Ket al. Regulation of IL-1-induced selective IL-6 release from human mast cells and inhibition by quercetin. *Br J Pharmacol.* 2006 May; 148(2):208-15.

Yao Li, et Al. Quercetin, Inflammation and Immunity *Nutrients.* 2016 Mar; 8(3): 167.

Steinmann J, et al. Anti-infective properties of epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a component of green tea. *Br J Pharmacol.* 2013 Mar; 168(5):1059-73.

Xu J, et Al. A Review of the Antiviral Role of Green Tea Catechins. *Molecules.* 2017 Aug 12; 22(8):.

Reygaert W Green Tea Catechins: Their Use in Treating and Preventing Infectious Diseases *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 9105261.

Kumar A. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* Volume 14, Issue 3, May–June 2020, Pages 241-246

Liu, J., Cao, R., Xu, M. et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell*

Discov 6, 16 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0156-0>

Table of Contents

[ÍNDICE](#)

[INTRODUÇÃO](#)

[O QUE É O VÍRUS?](#)

[NOSSO SISTEMA IMUNE](#)

[FISIOPATOLOGIA DO COVID](#)

[QUADRO CLÍNICO](#)

[DIAGNÓSTICO](#)

[TRATAMENTO](#)

[ANOSMIA](#)

[CONSIDERAÇÕES FINAIS](#)

[PROTOCOLOS](#)

[REFERÊNCIAS](#)