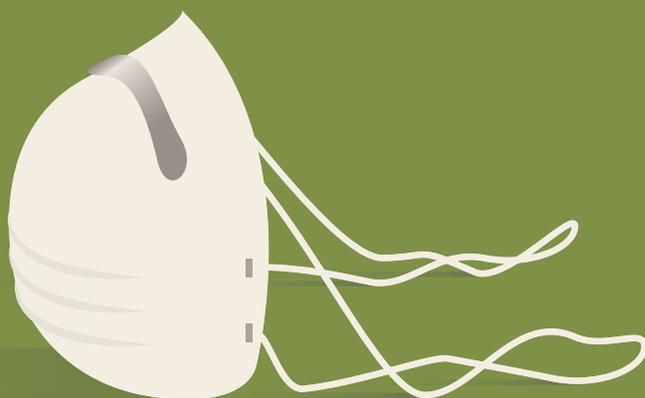


Antônio Neres Norberg
Carlos Henrique Medeiros de Souza
Fernanda Castro Manhães
Nadir Francisca Sant'Anna

Organizadores



CVID-19

Saúde e Interdisciplinaridade

encontrografia

Antônio Neres Norberg
Carlos Henrique Medeiros de Souza
Fernanda Castro Manhães
Nadir Francisca Sant'Anna
Organizadores

C VID-19

Saúde e Interdisciplinaridade

encontrografia

Copyright © 2020 Encontrografia Editora

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução parcial ou total desta obra sem a expressa autorização dos autores ou organizadores.

Diretor editorial

Décio Nascimento Guimarães

Diretora adjunta

Milena Ferreira Hygino Nunes

Coordenadoria científica

Gisele Pessin

Fernanda Castro Manhães

Design

Fernando Dias

Foto de capa: Cromaconceptvisual/Pixabay

Gestão logística

Nataniel Carvalho Fortunato

Bibliotecária

Ana Paula Tavares Braga – CRB 4931

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

C873 COVID-19: saúde e interdisciplinaridade / organização Antônio Neres Norberg... *et al.* Campos dos Goytacazes, RJ: Encontrografia, 2020. 256 p.

Inclui bibliografia.
ISBN 978-65-991719-9-4

1. COVID-19. 2. INFECÇÕES POR CORONAVÍRUS. 3. ISOLAMENTO SOCIAL. 4. VACINAS. 5. GRUPOS DE RISCO. I. Norberg, Antônio Neres (org.) II. Souza, Carlos Henrique Medeiros de (org.). III. Manhães, Fernanda Castro (org.). IV. Sant'Anna, Nadir Francisca (org.). V. Título.

CDD 610

Comitê científico/editorial

- Prof. Dr. Antonio Hernández Fernández – UNIVERSIDAD DE JAÉN (ESPAÑA)
- Prof. Dr. Carlos Henrique Medeiros de Souza – UENF (BRASIL)
- Prof. Dr. Casimiro M. Marques Balsa – UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA (PORTUGAL)
- Prof. Dr. Cássius Guimarães Chai – MPMA (BRASIL)
- Prof. Dr. Daniel González – UNIVERSIDAD DE GRANADA – (ESPAÑA)
- Prof. Dr. Douglas Christian Ferrari de Melo – UFES (BRASIL)
- Profa. Dra. Ediclea Mascarenhas Fernandes – UERJ (BRASIL)
- Prof. Dr. Eduardo Shimoda – UCAM (BRASIL)
- Prof^a. Dr^a. Fabiana Alvarenga Rangel – UFES (BRASIL)
- Prof. Dr. Fabrício Moraes de Almeida – UNIR (BRASIL)
- Prof. Dr. Francisco Antonio Pereira Fialho – UFSC (BRASIL)
- Prof. Dr. Francisco Elias Simão Merçon – FAFIA (BRASIL)
- Prof. Dr. Helio Ferreira Orrico – UNESP (BRASIL)
- Prof. Dr. Iêdo de Oliveira Paes – UFRPE (BRASIL)
- Prof. Dr. Javier Vergara Núñez – UNIVERSIDAD DE PLAYA ANCHA (CHILE)
- Prof. Dr. José Antonio Torres González – UNIVERSIDAD DE JAÉN (ESPAÑA)
- Prof. Dr. José Pereira da Silva – UERJ (BRASIL)
- Prof^a. Dr^a. Magda Bahia Schlee – UERJ (BRASIL)
- Prof^a. Dr^a. Margareth Vetis Zaganelli – UFES (BRASIL)
- Prof^a. Dr^a. Marília Gouvea de Miranda – UFG (BRASIL)
- Prof^a. Dr^a. Martha Vergara Fregoso – UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA (MÉXICO)
- Prof^a. Dr^a. Patricia Teles Alvaro – IFRJ (BRASIL)
- Prof. Dr. Rogério Drago – UFES (BRASIL)
- Prof^a. Dr^a. Shirlena Campos de Souza Amaral – UENF (BRASIL)
- Prof. Dr. Wilson Madeira Filho – UFF (BRASIL)

Sumário

Apresentação	8
1	
O que sabemos sobre a COVID-19: uma revisão interdisciplinar da gripe que se transformou na maior pandemia de todos os tempos..	10
Nadir Francisca Sant'Anna, Fernanda Castro Manhães, Antônio Neres Norberg	
2	
Lesões cutâneas e COVID-19	25
Milena de Souza Furtado Ávila, Ane Esposti Rangel Bastos, Gersana Tatagiba Rodrigues Zambrotti	
3	
As múltiplas vertentes da resposta imune na COVID-19.	50
Bianca Magnelli Mangiavacchi, Livia Mattos Martins, Thaís Rigueti Brasil Borges	
4	
Atuação do médico e do enfermeiro da Atenção Primária à Saúde no contexto da COVID-19 no Brasil	63
Carmen Cardilo Lima, Jaylla Fernanda Ferreira Oliveira Raeli, Gersana Tatagiba Rodrigues Zambrotti	
5	
Fatores genéticos e epigenéticos relacionados à COVID-19	73
Claudia Caixeta Franco Andrade Coléte, Livia Mattos Martins, Paula Magnelli Mangiavacchi	
6	
<i>Cryptosporidium</i> em pacientes imunocompetentes	88
Antonio Neres Norberg, Paulo Roberto Blanco Moreira Norberg, Paulo Cesar Ribeiro	
7	
Isolamento social em tempos da COVID-19 e suas implicações na Saúde Mental..	103
Maria de Lourdes Ferreira Medeiros de Matos, David Medeiros de Matos, Laila Caraline de Almeida Coelho	
8	
Sistema Nervoso como alvo potencial da COVID-19: mecanismos virais e celulares da neuroinvasividade e da neuropatogênese e manifestações clínicas.	116
Laila Caraline de Almeida Coelho, Lucas da Silva Almeida Xavier, Maria de Lourdes Ferreira Medeiros de Matos	

9		
	Os efeitos da COVID-19 no Brasil: o que se espera para a população de risco?	127
	Ademir Hilário de Souza, Ana Paula Borges de Souza, Fernanda Castro Manhães	
10		
	COVID-19 e o trato digestivo	140
	Estela Tebaldi Batista de Almeida	
11		
	A vulnerabilidade social como fator de risco na COVID-19	150
	Bianca Magnelli Mangiavacchi, Fernanda Santos Curcio, Tauã Lima Verdan Rangel	
12		
	Análise da segurança do trabalho em um centro de triagem – COVID-19 – no noroeste do Estado do Rio de Janeiro	164
	Lucas Capita Quarto, Edyala Oliveira Brandão Veiga, Carlos Henrique Medeiros de Souza	
13		
	Desenvolvimento de vacinas contra SARS-CoV-2.	179
	Leandro de Oliveira Santos	
14		
	Medicamentos utilizados contra SARS-CoV-2.	195
	Leandro de Oliveira Santos	
15		
	Fisiopatologia do idoso na COVID-19.	211
	Alcemar Antônio Lopes de Matos, Alcemar Medeiros de Matos, Maria de Lourdes Ferreira Medeiros de Matos	
16		
	Implicações hematológicas da doença coronavírus 2019 (COVID-19).	224
	Ligia Cordeiro Matos Faial, Cidllan Silveira Gomes Faial	
17		
	Subnotificação crônica: a importância da notificação de casos e o impacto no planejamento em saúde	237
	Luciana de Oliveira Fumian Brasil, Alexsandro Sales Tavares, Fernanda Castro Manhães	
	Sobre os autores	254

Apresentação

O aparecimento da COVID-19 fez renascer as dúvidas e os temores que já não eram sentidos desde o advento da gripe espanhola há mais de um século. Desde o registro dos primeiros casos de infecção pelo novo coronavírus em fins de 2019, o mundo mudou. No Brasil, o avanço do número de infectados e o crescente número de óbitos demonstraram a gravidade e a facilidade com que a doença se espalha entre a população. Nesses meses de expansão epidêmica, a ciência também avançou, exigindo um esforço científico dos profissionais da área de saúde para investigar e lidar com essa nova ameaça à saúde pública global. O reconhecimento das síndromes clínicas relacionadas à doença, das complicações mais frequentes, das particularidades da resposta imune ao vírus, o aprimoramento de condutas terapêuticas e as tentativas de elaboração de uma vacina elevam a esperança de que o inimigo antes desconhecido possa ser decisivamente combatido por meio da ciência em um futuro pouco distante.

Atualmente, a expansão da incidência da COVID-19 tem sido tratada como uma sindemia. Sindemia, ou epidemia sinérgica, caracteriza uma epidemia em que o agente infeccioso interage com comorbidades, fatores sociais, psicológicos e biológicos, agravando o quadro de saúde dos indivíduos

infectados. Nesse sentido, a infecção pelo novo coronavírus interage com condições biológicas e clínicas como obesidade, idade avançada, hipertensão arterial e doenças infecciosas pré-existentes, além de circunstâncias como deficiências no acesso aos serviços de saúde, ambientes inadequados de transporte público e trabalho, pobreza, aumentando a gravidade da doença, o que impacta diretamente no número de óbitos. O grau de complexidade peculiar de uma sindemia exige uma abordagem mais ampla, multidisciplinar. Pesquisas com maior profundidade são necessárias para elucidar aspectos como a incidência da COVID-19 em parcelas distintas da população e os potenciais grupos de risco, os mecanismos e reflexos da infecção correlacionados a condições clínicas, psicológicas, sociais e ambientais diversas e possíveis formas de tratamento e controle.

A proposta deste livro segue esse espírito de um enfoque necessariamente abrangente para a compreensão do fenômeno epidêmico atual. Na supracitada obra, tais pesquisadores reúnem elementos teóricos concernentes às suas especialidades visando ao esclarecimento de aspectos recém verificados da COVID-19, em torno do conhecimento científico baseado em evidências e sua articulação frente aos desafios interpostos, considerando a pluralidade dos diferentes desafios de uma patologia.

Diante de um vírus desconhecido, a colaboração e o compartilhamento de conhecimento são o melhor remédio. É nessa perspectiva que a obra apresentada correlaciona os estudos em diversas áreas, contribuindo com intervenções favoráveis aos processos de saúde.

Assim, torna-se imprescindível o desafio de integrar todo esse conhecimento em prol do bem associado ao equilíbrio físico e emocional na vida do sujeito como fator preponderante nos modos adaptativos dos indivíduos em seu ambiente e nas relações interpessoais, consolidando a compreensão no campo da patologia em destaque.

Os organizadores

O que sabemos sobre a COVID-19: uma revisão interdisciplinar da gripe que se transformou na maior pandemia de todos os tempos

Nadir Francisca Sant'Anna
Fernanda Castro Manhães
Antônio Neres Norberg

Considerações iniciais

Em dezembro de 2019 surgiu, na China, uma pneumonia causada por um vírus cujos infectados desenvolviam formas da doença que podiam evoluir para a síndrome respiratória aguda grave (SRAG), semelhantemente à observada na SARS, causada pelo coronavírus SARS-CoV. Contudo os testes eram negativos para os vírus das síndromes gripais conhecidas, e os tratamentos para pneumonias virais não eram eficazes nas manifestações graves da nova doença. Inicialmente, pensou-se que se tratava de uma zoonose e que o vírus

seria adquirido apenas pelo contato com o hospedeiro intermediário, ainda hoje desconhecido. Logo foi detectada sua transmissão de pessoa para pessoa e o rápido sequenciamento do genoma, feito pelos chineses, demonstrou que se tratava de um coronavírus novo com grande capacidade de disseminação, porém não se tinha certeza de todas as formas de contágio. O conhecimento dos sintomas era limitado à febre e à falta de ar.

Não era conhecido o tempo de sobrevivência do vírus em diferentes superfícies e no ar, nem o tempo de incubação em humanos ou seu mecanismo de evolução. A doença espalhou-se rapidamente pelo mundo e pegou de surpresa os sistemas de saúde de todos os países afetados. Começou-se a perceber que a sintomatologia podia variar entre os infectados. Ainda não há testes suficientes para o mapeamento e para o controle da disseminação, e nenhum medicamento, até hoje, demonstra eficácia comprovada no tratamento ou na prevenção da doença. Até o momento, muitas vacinas ainda estão em teste para verificação da capacidade imunogênica e da confiabilidade para aplicação em larga escala. Mesmo as que estão em fase III levarão meses para estarem disponíveis à população. Por isso, a forma mais segura, no momento, de se evitar a disseminação cada vez mais rápida da doença, que está superlotando os sistemas de saúde e que já matou mais de um milhão de pessoas em todo o mundo, é o distanciamento social.

O conhecimento de novos sintomas da doença, da evolução e de resposta aos medicamentos vêm sendo observados na luta diária, buscando salvar da morte o maior número possível de pessoas e evitando, ao máximo, sequelas nos sobreviventes das formas graves. Para os profissionais de saúde, que se encontram no *Front*, e a cada dia mais sufocados com o aumento de casos, não há muito tempo para acompanhamento das centenas de trabalhos publicados mensalmente. Por outro lado, não podemos continuar perdendo vidas. A disseminação rápida e a gravidade da doença exigem a união de esforços interdisciplinares urgentes. Por isso, o objetivo desse trabalho é compilar dados confiáveis existentes até o momento, buscando oferecer, aos que estão na linha de frente, uma leitura rápida e atualizada do que, de positivo, vem sendo apresentado, no mundo, sobre essas questões, em diferentes áreas do conhecimento.

Metodologia

Apresentamos, neste capítulo, uma pesquisa bibliográfica, aplicada e explicativa, sobre o histórico da COVID-19, sobre sua origem, sobre o comportamento viral, sobre os mecanismos de transmissão, sobre os procedimentos de desinfecção e de proteção humana contra contágio, sobre os principais meios de identificação da doença, e sobre as metodologias utilizadas com mais sucesso, no país e no exterior. Levantamos, também, uma reflexão sobre doenças parasitárias, como possíveis comorbidades que podem estar contribuindo para os altos índices de mortalidade observados em jovens, no Brasil, estimulando uma reflexão sobre o assunto e visando contribuir com o embasamento teórico de profissionais de saúde, para melhoria da prevenção, do controle da disseminação e do prognóstico dos pacientes infectados.

Resultados e discussão

Origem, identificação e disseminação da COVID-19 - em 31 de dezembro de 2019, a Comissão de Saúde da província de Hubei, na China, fez um comunicado sobre a identificação de um surto com 27 casos de uma pneumonia grave de origem desconhecida, pois todos os testes feitos nos infectados para vírus relacionados a doenças respiratórias graves conhecidas deram negativo. Os casos pareciam estar, de alguma forma, relacionados ao mercado de frutos do mar de Wuhan onde animais não aquáticos também eram comercializados. Os sintomas eram febre e, em alguns casos, dificuldades respiratórias com radiografias de tórax mostrando infiltrados pneumônicos invasivos bilaterais. Recomendavam à população medidas de proteção específicas, incluindo o uso de máscaras faciais, pois já era sabido que o tempo de incubação de algumas síndromes gripais causadas por coronavírus, como a SARS, tinham um tempo de incubação que podia variar de dois a dez dias. Em 7 de Janeiro de 2020, análises genômicas comprovaram que estavam diante de um tipo novo de coronavírus, que passou a ser chamado de 2019-nCoV^{1,2,3}. Após o comunicado interno feito pelo governo chinês, a OMS solicitou mais detalhes sobre a situação⁴. Em relatórios enviados pela China para a OMS, em 11 e 12 de janeiro, foi informado que todos os pacientes estavam isolados, que os contatos próximos estavam sendo acompanhados e que o mercado de peixes de Wuhan e outros mercados tinham sido temporariamente fechados para desinfecção. Segundo

o relatório, entre oito de dezembro e dois de janeiro, tinham sido identificados apenas 41 casos e que, entre três e onze de janeiro, não surgiram novas infecções⁵. No dia 10 de Janeiro de 2020, a OMS emitiu um alerta e recomendações para viajantes, uma vez que o potencial infectivo e os mecanismos de transmissão do novo vírus continuavam incertos⁶.

Em 07 de Janeiro de 2020, as autoridades Chinesas identificaram o genoma do vírus que estava causando as pneumonias em Wuhan e, em 12 de janeiro, compartilharam com o mundo sua sequência gênica. O nome inicialmente utilizado para o vírus era 2019-nCoV, e a doença chamada de COVID-19, por ser causada por um tipo de coronavírus que, até então, não havia sido detectado em humanos⁷.

Em 13 de janeiro de 2020, foi confirmado, na Tailândia, o primeiro caso confirmado; em 15 de janeiro, no Japão; e em 20 de janeiro, na República da Coreia. Porém, apenas em 11 de março de 2020, quando já existiam relatos de mais 118.000 casos distribuídos em 114 países, com 4.291 mortes, a OMS reconheceu a COVID-19 como uma pandemia^{8, 9, 10, 11}.

Características virais e rotas de transmissão - o novo coronavírus, inicialmente denominado 2019-nCoV, com base nas orientações do Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus, foi denominado SARS-CoV-2 pela sua relação genética com o SARS-CoV original, que causou uma epidemia na China entre 2002 e 2003¹².

O SARS-CoV-2 é um betacoronavírus RNA de fita positiva e de nucleocapsídeo de aproximadamente 30 kb de comprimento, sendo, por isso, considerado um vírus muito grande. De origem zoonótica, evoluiu de um coronavírus originado de morcegos. O fato de ter sido adquirido pelo homem pode ser resultado da proximidade com animais silvestres, ocasionada por atividades como o desmatamento e como manuseio ou ingestão da carne de contaminada^{13,14}. Foi observado que a capacidade reprodutiva viral do SARS-CoV-2 é maior que a do SARS-CoV, já que o R_0 médio (capacidade de reprodução viral) ultrapassa o da SARS. Esses dados alertaram para a alta capacidade de reprodução do vírus, e a doença passou a ser considerada como altamente contagiosa^{15,16}.

Controle da Doença - sabemos que as epidemias infecciosas só podem ser controladas por meio do bloqueio das fontes de infecção, do corte das rotas de infecção e da proteção da população suscetível à doença. Como não

existe, ainda, uma vacina disponível que seja comprovadamente segura para imunização contra o SARS-CoV-2, no momento, só podemos cortar a rota de transmissão pelo distanciamento social, tendo em vista que a propagação do vírus ocorre, prioritariamente, por gotículas liberadas pelas vias oral e nasal. Por isso a proteção facial, com o uso de máscaras, é responsável por uma diminuição considerável do risco de contágio, todavia o ideal seria a realização de testes de laboratório em massa. Isso permitiria a identificação de pessoas infectadas e o isolamento delas, como forma eficaz de corte da rota de transmissão para contatos próximos. Esse procedimento foi feito com resultados positivos na SARS, em 2004. Com a dificuldade de disponibilização de testes, existe uma grande preocupação com os infectados que permanecem assintomáticos, já que são disseminadores do vírus. Esses, mesmo sem sintomas, apresentam RT-PCR positivo para genes que codificam para proteínas de superfície polimerase RNA dependente. Podem apresentar, também, imagens pulmonares com aspecto de vidro fosco, mesmo sem sintomas respiratórios e diminuição na contagem de linfócitos^{17,18}.

Embora a principal via de transmissão do SARS-CoV-2 seja, prioritariamente, respiratória, não podemos subestimar a possibilidade de contágio ocular, contudo apenas os profissionais da área de saúde vêm sendo orientados para a utilização de óculos de proteção, já que muitos casos de conjuntivite têm sido observados em pacientes com COVID-19¹⁹. Essa forma de contágio vem sendo atribuída ao fato de as pessoas levarem as mãos infectadas aos olhos, entretanto acreditamos que, como muitas pessoas utilizam transportes públicos e entram em ambientes fechados, onde, nem sempre, todos os presentes estão utilizando máscaras, a utilização adicional de óculos pode ser muito valiosa na proteção da população, mesmo fora do ambiente hospitalar.

Com relação à resistência, os coronavírus humanos mantêm sua capacidade infectiva em superfícies inanimadas à temperatura ambiente, por até nove dias. Essa capacidade vai diminuindo em temperaturas acima de 30°C. Os coronavírus veterinários podem permanecer viáveis por mais de 28 dias, por isso a descontaminação deve ser feita com a maior frequência possível. As superfícies devem ser desinfetadas com soluções de hipoclorito de sódio a 0,1% ou de etanol 70%. Além disso, como não se sabe, com precisão, a carga viral que permanece nas mãos, após se tocar superfícies contaminadas, a higiene com água e sabão tem sido significativamente eficaz²⁰.

Cuidados básicos profissionais - os cuidados para médicos e enfermeiros são mais conhecidos, contudo os laboratoriais têm sido pouco divulgados. Nos laboratórios, a emissão de aerossóis é permanente e consideravelmente alta. A Organização Pan-Americana da Saúde e a Organização Mundial da Saúde (OPAS/OMS) recomendam o envio de amostras potencialmente infectadas para o protocolo de detecção molecular do SARS-CoV2, preferencialmente para laboratórios credenciados, contudo muitos assintomáticos fazem, constantemente, diversos exames em laboratórios não credenciados para controle de outras doenças. Como o potencial de transmissão do SARS-CoV2 é alto, entendemos que medidas de segurança devem ser reforçadas em qualquer laboratório, incluindo a utilização de equipamentos de proteção individual (EPI) apropriado por todos os profissionais que forem manusear amostras humanas nesse momento. Durante o recolhimento de amostras respiratórias, é recomendado, no mínimo, o uso de máscaras N95 e protetor facial. Os procedimentos que geram aerossóis (com tubos abertos ou agitação) devem ser realizados em uma cabine de segurança biológica (CSB) classe II. Na centrifugação, deve-se usar contenção física como tubos de segurança e rotores selados. Os equipamentos devem ser carregados e descarregados em uma CSB. Ao término do trabalho, é importante descontaminar a área e os equipamentos com desinfetantes hospitalares apropriados. O material descartável deve ser autoclavado antes do descarte. Não é recomendado realizar isolamento viral a partir de cultura de células, sem nível de segurança mínimo NB3, visto que esse procedimento pode amplificar a concentração de partículas virais no ambiente ou na cabine, dificultando sua contenção e aumentando o risco de contaminação. As amostras histopatológicas devem chegar ao laboratório já inativadas, com os fixadores adequados para os exames que serão realizados (álcool ou formalina para microscopia óptica e glutaraldeído para microscopia eletrônica). Os esfregaços sanguíneos devem ser encaminhados ao laboratório, dentro de frascos fechados, e deve ser utilizada fixação química ou térmica antes da análise microscópica. As placas para análise molecular devem conter apenas o RNA viral extraído. As amostras de sangue devem ser transportadas sempre acondicionadas em recipientes regulamentados pela AIT, evitando acidentes. Quando indicado, deve-se inativar as amostras em tampão de extração de ácidos nucleicos. Outros procedimentos laboratoriais que também devem ser realizados em cabine de segurança biológica Classe II são: preenchimento e/ou diluição de amostras; inoculação de meios de cultura bacterianos ou micológicos; preparação de material para imunofluorescência;

e extração de ácidos nucleicos²¹. É necessário dobrar a atenção com a coleta e com manuseio de líquido de lavagem broncoalveolar, faringe, fezes, escarro, sangue, urina, onde já foi comprovada a presença do vírus²² e, por uma questão de precaução, o líquido.

O SARS-CoV-2 também foi detectado na lágrima e em secreções conjuntivais de pacientes com COVID-19. Embora a quantidade viral encontrada pareça oferecer um baixo risco de contaminação por essa via, deve-se dobrar os cuidados também na área de oftalmologia, principalmente quando o paciente apresentar conjuntivite²³. Existe a suspeita de uma possível transmissão placentária²⁴.

Susceptibilidade e diagnóstico - na SARS (síndrome do desconforto respiratório grave), a taxa de mortalidade varia entre 14% e 15%. Em pessoas com mais de 65 anos, sobe para próximo dos 50%, contudo não foram registradas mortes entre crianças ou jovens adultos, com menos de 24 anos, por esse vírus.

Inicialmente, a COVID-19 parecia não ser comum em crianças, já que, entre 44.672 casos, na China, até 11 de fevereiro de 2020, apenas 416 (0,9%) tinham entre 0 e 10 anos e 549 (1,2%), entre 10 e 19 anos²⁵.

Tanto o vírus SARS-CoV, como o SARS-CoV-2 e o coronavírus humano-NL63 (HCoV-NL63) utilizam a enzima conversora de angiotensina-2 (ACE2) como receptor para invadir células humanas. Embora, nas crianças, haja maior expressão dessa enzima nas células do que em pessoas de mais idade, levando em conta a maturidade e a distribuição deste receptor em crianças, isso parecia explicar, pelo menos em parte, a menor gravidade das infecções infantis²⁶.

Todavia essa visão vem mudando desde que, em abril de 2020, na Europa e no continente americano, um grande número de crianças, com diferentes idades, apresentou um processo inflamatório multissistêmico que requeria cuidados intensivos após serem infectadas pelo SARS-CoV2. Esses casos se sobrepunham a características comuns tanto a “Síndrome do Choque Tóxico” como a uma Síndrome Kawasaki-like e estavam associados a parâmetros sanguíneos compatíveis com quadros graves de COVID-19. Essas crianças apresentavam, também, sintomas gastrointestinais associados à dor e a processo inflamatório cardíaco, por isso é de extrema importância que indivíduos nessa faixa etária, com sintomas gripais, sejam encaminhados para infectologistas pediátricos, pois o estado inflamatório multissistêmico que apresentam pode

ser compatível com o observado em adultos e idosos. Nesses casos, muitas citocinas são produzidas ao mesmo tempo, aumentando a permeabilidade dos vasos sanguíneos, causando diminuição considerável da pressão arterial e edema pulmonar, exigindo terapia intensiva para apoio às funções cardíacas, pulmonares e renais²⁷. Assim, não se deve negligenciar sintomas compatíveis com a COVID-19 em crianças, e exames radiológicos e laboratoriais devem ser feitos assim que eles aparecerem (quadro 1)²⁸.

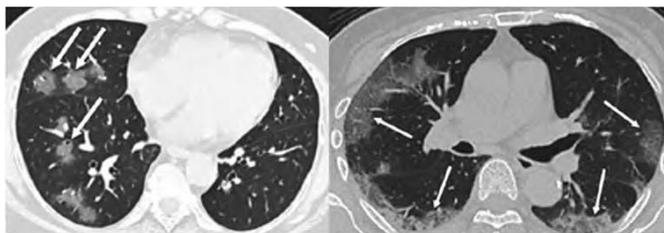
O fato de a evolução da COVID-19 ser mais rápida e, muitas vezes, mais grave em pessoas acima de 65 anos, fato que pode estar relacionado a comorbidades como hipertensão, diabetes, cardiopatias e problemas pulmonares, mais comuns nessa faixa etária, gerou o estigma de que a COVID-19 era uma doença de idosos. Isso resultou na diminuição de cuidados por pessoas de outras faixas etárias levando à perda de muitas vidas de pessoas mais jovens que negligenciaram a possibilidade de desenvolvimento de formas graves da doença e de sua letalidade. Em crianças, foram observadas desde formas leves (em que apresentaram apenas febre, tosse, congestão nasal, rinorreia, expectoração, diarreia e cefaleia) até formas graves (com evolução rápida para mal-estar, irritabilidade, rechaço à alimentação, hipoatividade, falha respiratória não reversível com oxigênio, choque séptico, acidose metabólica, coagulopatia e sangramentos). Nos pacientes que evoluíram mal, foram observadas alterações leucocitárias (linfopenia progressiva), elevação de várias proteínas (proteína C, procalcitonina, transaminases, enzimas musculares, mioglobina, dímero D) e alterações radiológicas uni ou bilaterais, incluindo calcificações e derrame pleural²⁸.

Os métodos para confirmação laboratorial do SARS-CoV-2 adotados pelo Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças, pela Academia Chinesa de Medicina, pela Academia de Ciências Médicas Militares/Instituto de Virologia de Wuhan e pela Academia Chinesa de Ciências foram responsáveis por detectar SARS-CoV-2 em amostras respiratórias por sequenciamento gênico ou por métodos de RT-PCR (PCR em tempo real) do RNA viral. A repetição do exame foi feita em dias alternados, mesmo após a remissão dos sintomas. Os critérios para alta foram ausência de sintomas por três dias, melhora das imagens de TC de tórax, duas amostras de swab de garganta negativas, com pelo menos 24 horas de intervalo, e melhora nos resultados do hemograma completo, perfil de coagulação, avaliação bioquímica da função renal e hepática, diminuição da creatina quinase e da lactato desidrogenase, equilíbrio de

eletrólitos, normalização de enzimas miocárdicas, da interleucina-6 (IL-6), da ferritina sérica e da procalcitonina²⁹.

A avaliação pulmonar de casos suspeitos deve ser feita, preferencialmente, por Tomografia Computadorizada (TC), já que as alterações provenientes da COVID-19, com infiltrados com aparência de “vidro fosco”, nem sempre são observados por exames de raios-X simples. As imagens aparecem, inicialmente, como pontos isolados que podem evoluir e tomar os pulmões (Figura 1)³⁰. A TC tem apresentado 97,2% de sensibilidade, enquanto a do rRT-PCR é de 83,3%. Os exames rRT-PCR devem ser repetidos em caso de resultado negativo e imagem de TC positiva. Embora a técnica rRT-PCR (PCR em tempo real-reversa) mostre limites de detecção, gera resultados relativamente rápidos e tem sido muito útil em situações emergenciais desde a pandemia do H₁N₁ em 2019, que era um vírus RNA de cadeia simples como o SARS-CoV-2³¹.

Figura 1 – Imagens de TC de tórax de duas pacientes com COVID-19



Imagens axiais de TC sem contraste. À esquerda, mulher de 56 anos com opacidades no pulmão esquerdo (setas espessas). À direita, mulher de 65 anos com manifestações periféricas (setas delgadas). Fonte: Bernheim *et al.* (2020).

Segundo o Instituto Oncoguia, a realização de uma TC pode levar de 10-30 minutos. O tempo gasto durante o exame depende do posicionamento do paciente na mesa e da administração do contraste, quando necessário³². Comparado com o tempo levado para a realização do RT-PCR, a TC tem, além da sensibilidade para diagnóstico de casos leves e graves, a vantagem do tempo de realização, devendo ser feita enquanto a confirmação do exame laboratorial não está acessível, já que o tempo médio do exame laboratorial gira em torno de, no mínimo, 12:30 horas³³.

A COVID-19 e comorbidades negligenciadas - segundo a PHAO/WHO, embora tenha havido um progresso no controle de doenças tropicais negligenciadas (DTNs), essas ainda atingem centenas de milhões de pessoas em áreas carentes, em todo o mundo, que, geralmente, residem na periferia das grandes cidades e no interior dos estados, em áreas rurais, e que, por isso, estão mais expostas a essas doenças. Em torno de 70% delas são acometidas por DTNs³⁴. Isso pode justificar a maior incidência da COVID-19 em áreas pobres. Nos EUA, antigos locais endêmicos de ancilostomose foram fortemente afetados e, como os norte-americanos não fazem controle sistemático de parasitoses, não houve relação da incidência de COVID-19 com doenças parasitárias³⁵. Tendo em vista que essa e outras doenças parasitárias podem afetar significativamente o sistema respiratório das pessoas, por terem um ciclo pulmonar conhecido como “Ciclo de Loss”, alertamos os profissionais da saúde para a possibilidade de essas doenças serem fortes candidatas à comorbidades que facilitem o desenvolvimento de formas graves da COVID-19, embora ainda não exista nenhum trabalho, na literatura, que sustente nossa hipótese.

Tratamento - o ciclo de vida do vírus SARS-CoV2, no hospedeiro, passa pelas etapas de fixação, de penetração, de biossíntese, de maturação e de liberação. A ligação do vírus aos receptores de superfície permite sua adesão e a penetração de seu material genético nas células às quais se liga. A liberação de seu mRNA, no citoplasma dessas células, deflagra o início da produção de suas proteínas, que resultarão em novas partículas virais. Uma vez liberadas, pela destruição celular, as partículas virais infectarão novas células, repetindo, dessa forma, o ciclo proliferativo e comprometendo os órgãos infectados, além do fato de acabarem infectando novos órgãos em diferentes regiões do corpo. A COVID-19 não é apenas uma doença pulmonar. É uma doença sistêmica.

Denomina-se Spike a glicoproteína transmembrana localizada na superfície viral responsável pela diversidade do coronavírus e pelo tropismo pelas células alvo. Sabe-se que é composta de duas subunidades. A subunidade S1 é responsável pela ligação ao receptor da célula hospedeira, e a S2 promove a fusão entre as membranas viral e celular. A enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) foi identificada como receptor para a porção S1 da proteína spike do SARS-CoV-2 ACE2^{36,37,38,39}. É expressa em grande quantidade, em células do pulmão, do coração, do íleo, do rim e da bexiga⁴⁰, justificando o fato de os pacientes que desenvolvem as formas graves da doença apresentarem insuficiência respiratória

associada à falha múltipla de órgãos. Macrófagos pulmonares fagocitam as células mortas pelo vírus que contém proteínas virais e as apresentam aos linfócitos T CD4 que reconhecem o antígeno. Esses as apresentam aos linfócitos B, que iniciam a produção de anticorpos específicos contra o vírus. Os linfócitos T CD8, também ativados, atacam diretamente as células vivas ainda infectadas, resultando em lesões graves no órgão afetado. Essa seria uma das justificativas para a diminuição dos linfócitos no sangue periférico, principalmente na forma grave da COVID-19⁴¹. Essa reação celular está associada à liberação de altas concentrações plasmáticas de citocinas pró-inflamatórias que incluem a interleucina IL-6, IL-10; fator necrosante de tumor (TNF- α); fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF); proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP1); e proteína inflamatória de macrófagos (MIP)1 α , promovendo uma “tempestade de citocinas” que aumenta a função das células do sistema de defesa do organismo gerando um dano tecidual excessivo, disfunção e destruição de múltiplos órgãos (MODS)^{42,43,44}. Como o envelhecimento está associado ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, isso justificaria o agravamento da doença ser mais frequente em idosos e a importância do controle do desenvolvimento viral e da intervenção imunossupressora em casos que comecem a não evoluir bem. Além da tempestade de citocinas, foi observado, em formas graves da doença, que alguns pacientes podem entrar em um estado de hipercoagulação, que também pode causar danos severos tanto aos pulmões como a outros órgãos, necessitando, muitas vezes, de intervenção com anticoagulantes. De acordo com informações e critérios estabelecidos pela Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia, foi possível identificar melhores desfechos clínicos em pacientes que receberam terapia anticoagulante, sobretudo em estado crítico. No entanto, alertam que essa modalidade terapêutica deve ser personalizada e requer a utilização de protocolos institucionais rígidos que permitam vigilância permanente e a rápida intervenção frente a complicações que possam surgir em consequência dessa terapia. Advertem que a indicação da terapia anticoagulante em pacientes críticos infectados pelo novo coronavírus seria mais benéfica quando iniciada na fase pré-trombótica da doença⁴⁵.

O tratamento da COVID-19 tem sido feito, na maioria das vezes, de acordo com a sintomatologia apresentada, contudo, na tentativa de diminuir a possibilidade de hiperinflamação causada pela tempestade de citocinas, em alguns casos, têm-se utilizado, para imunossupressão, corticosteroides dentre outros⁴⁶. No caso de hipercoagulação o medicamento mais utilizado tem sido a heparina⁴⁷, mas o NIH (National Institute of Health – USA) não recomenda medicamentos

profiláticos, além de deixar claro que, no momento, nenhum imunomodulador ou supressor teve sua eficácia comprovada⁴⁸, contudo, em 16 de junho de 2020, foi divulgado um estudo, iniciado em março do mesmo ano, testando potenciais medicamentos para o tratamentos para o COVID-19. Participaram 11.500 pacientes de cerca de 175 hospitais do NHS no Reino Unido. Desses, 2.104 pacientes receberam dexametasona uma vez ao dia, durante 10 dias. Os resultados foram comparados aos obtidos com outros 4.321 indivíduos que receberam outras drogas (Liponavir/Ritonavir; Azitromicina; Tossilizumab e Plasma de pacientes convalescentes). A hidroxicloroquina foi retirada do protocolo por não ter apresentado benefícios, de forma isolada, em nenhum dos estágios da doença. Em 28 dias, os resultados demonstraram que, nos pacientes que estavam sob ventilação mecânica e receberam a dexametasona, as mortes foram reduzidas em 1/3. Nos pacientes que estavam apenas no oxigênio, as mortes reduziram em 1/5, mas a droga não beneficiou pacientes que não necessitaram de suportes respiratórios. Esse parece ser um resultado muito promissor para a diminuição das mortes pela COVID-19⁴⁹. Dados recentes sugerem reação cruzada entre anticorpos produzidos contra outros microrganismos, como o vírus da Dengue, e os produzidos contra o SARS-CoV-2, mas essa possibilidade e suas consequências ainda estão sob investigação⁵⁰.

Considerações finais

Por fim, esclarecemos que os dados da literatura, aqui compilados, embora possam contribuir para uma melhor compreensão dos diferentes quadros de evolução clínica da doença, não descrevem nenhuma metodologia ou tratamento comprovadamente eficaz para a prevenção, para tratamento ou para cura da COVID-19.

Notas

- 1 - Wuhan Municipal Health Commission's briefing on the pneumonia epidemic situation, (in Chinese): **Municipal Center for Health of the Wuhan**, 31 dez. 2019. Disponível em: <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/list2nd/no/710>. Acesso em: 01 mar. 2020.
- 2 - CLOSELY MONITORS CLUSTER OF PNEUMONIA CASES ON MAINLAND. **Centre for Health Protection of the Hong Kong Special**. 31 dez. 2019. Disponível em: <https://www.info.gov.hk/gia/general/201912/31/P2019123100667.htm>. Acesso em: 1 de mar.de 2020.

- 3 - ZHU N. *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **N Engl J Med**, v. 382, fev. de 2020.
- 4 - A NOVEL CORONAVIRUS GENOME IDENTIFIED IN A CLUSTER OF PNEUMONIA CASES - WUHAN, CHINA 2019-2020. **World Health Organization**, 7 jan. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/>. Acesso em: 31 mar. 2020.
- 5 - NOVEL CORONAVIRUS - CHINA. **World Health Organization**, 10 jan. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>. Acesso em: 15 mar. 2020.
- 6 - ADVICE FOR INTERNATIONAL TRAVEL AND TRADE IN RELATION TO THE OUTBREAK OF PNEUMONIA CAUSED BY A NEW CORONAVIRUS IN CHINA. **World Health Organization**. 10 jan. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/articles-detail/who-advice-for-international-travel-and-trade-in-relation-to-the-outbreak-of-pneumonia-caused-by-a-new-coronavirus-in-china/>. Acesso em: 11 ago. 2020.
- 7 - COHEN J. Chinese researchers reveal draft genome of virus implicated in Wuhan pneumonia outbreak. **Science** - American Association for the Advancement of Science, Washington, 11 jan. 2020. Disponível em: <https://www.sciencemag.org/news/2020/01/chinese-researchers-reveal-draft-genome-virus-implicated-wuhan-pneumonia-outbreak>. Acesso em: 11 de ago. 2020.
- 8 - CHAN, F. J. W. *et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. **The Lancet**, v. 395, jan. 2020.
- 9 - BERNHEIM, A. *et al.* Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection Radiology. **Radiology**, v. 295; fev. 2020.
- 10 - XIONG, Y *et al.* Clinical and High-Resolution CT Features of the COVID-19. **Invest Radiol**, v. 55, n. 6; mar. 2020.
- 11 - Pandemic COVID-19. **World Health Organization**, mar. 2020. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6120:oms-afirma-que-covid-19-e-agora-caracterizadacom-pandemia&Itemid=812. Acesso em: 11 ago. 2020.
- 12 - GORBALENYA, A. E. *et al.* The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. **Nat Microbiol**. v. 5; n. 4, mar. 2020.
- 13 - ROUJIAN, L. U. *et al.* Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **The Lancet**. v. 395, n. 22, jan. 2020.
- 14 - CONTINI C. *et al.* The novel zoonotic COVID-19 pandemic: An expected global health concern. **J Infect Dev Ctries**, v. 14, n. 3; mar. 2020.
- 15 - YING L. *et al.* The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. **J. of Trav. Med.**, n. 27, v. 2, fev. 2020.
- 16 - SANCHES *et al.* Contagiousness and rapid spread of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 26, n. 7, jul. 2020.
- 17 - YU, X.; YANG, R. COVID-19 transmission through asymptomatic carriers is a challenge to containment. **Influenza Other Respir Viruses**, v. 14, n. 4, jul. 2020.

- 18 - BAI Y. *et al.* Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVID-19. **JAMA**, v. 323, n. 14, fev. 2020.
- 19 - LI, J.P.O., *et al.* Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. **Ophthalmol**, v. 104, mar. 2020.
- 20 - KAMPF G., *et al.* Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agentes. **J. Hosp. Infec.**, v. 104, mar. 2020.
- 21 - DIRETRIZES PROVISÓRIAS DE BIOSSEGURANÇA LABORATORIAL PARA O MANUSEIO E TRANSPORTE DE AMOSTRAS ASSOCIADAS AO NOVO CORONAVÍRUS. ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. 03 de março de 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=comcontent&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875>. Acesso em: 11 ago. 2020.
- 22 - WANG, W. *et al.* Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. **JAMA**, v. 323, n. 18, mar. 2020.
- 23 - XIA, J. *et al.* Evaluation of Coronavirus in Tears and Conjunctival Secretions of Patients With SARS-CoV-2. **Infection. J Med Virol**, v. 92, jun. 2020.
- 24 - PATENÊ, L. *et al.* Vertical transmission of COVID-19: SARS-CoV-2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with COVID-19 positive mothers and neonates at birth. **Am. J. Obstret. Gynecol. MFM**, v. 3, n. 3, mai. 2020.
- 25 - LIU, Z., *et al.* The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. **Chin J of Epidemiol**, v. 41, n. 2, fev. 2020.
- 26 - LEE PI, *et al.* Are children less susceptible to COVID-19? **J. Microbiol. Immunol. Infect.**, v. 53, n. 3, jun. 2020.
- 27 - VINER, R. M.; WITTAKER, E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. **The Lancet**, v. 365, n. 10239, jun. 2020.
- 28 - CALVO, C. *et al.* Recomendaciones sobre el manejo clínico de lainfección por el «nuevo coronavirus» SARS-CoV2. Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría (AEP) NPEDI-2800; **Na. Pediatr. (Barc.)**, v. 92, n. 4, abr. 2020.
- 29 - HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, fev. 2020.
- 30 - BERNHEIM, A. *et al.* Chest CT Findings in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. **Radiology**, v. 295, n. 3, fev. 2020.
- 31 - LONG, C., *et al.* Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? **Europ. J. of Radiology**. v. 126, mar. 2020.
- 32 - Tomografia Computadorizada. **Instituto Oncoguia**. 12 nov. 2014. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteud/tomografia-computadorizada/6794/842/>. Acesso em: 11 mar. 2020.
- 33 - BRASIL. Boletim COE COVID-19. Centro de Operações de Emergência. **MINISTÉRIO DA SAÚDE**, 19 abr. 2020. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/19/BE12-Boletim-do-COE.pdf>. Acesso em: 11 ago. 2020.

- 34 - WHO/PAO. Progressos sem precedentes contra doenças tropicais negligenciadas. **PAHO**, 14 abr. 2020. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5401:relatorio-da-oms-informa-progressos-sem-precedentes-contra-doenças-tropicais-negligenciadas&Itemid=812. Acesso em: 11 ago. 2020.
- 35 - MCCARTHY, J. *et al.* Hookworm Parasite Shows How Coronavirus Could Devastate Rural America. **Global Citizen**, 09 abr. 2020. Disponível em: <https://www.globalcitizen.org/en/content/hookworm-parasite-COVID-19/>. Acesso em: 11 ago. 2020.
- 36 - Li W. *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. **Intensive Care Medicine**. n. 426, nov. 2003.
- 37 - CHEN, Y. *et al.* Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. **Nature**, v. 581, fev. 2020.
- 38 - WALLS, Y. J. *et al.* Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. **Cell**, v. 181, n. 2, abr. 2020.
- 39 - LETKO M. *et al.* Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. **Nature Microbiology**, v. 5, fev. 2020.
- 40 - ZOU X. *et al.* Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. **Frontiers of Medicine**, v. 14, mar. 2020.
- 41 - YUKI K. *et al.* COVID-19 pathophysiology: A review. **Clinical Immunology**, v. 215, mar. 2020.
- 42 - HUANG H. *et al.* High levels of circulating GM-CSF (+) CD4 (+) T cells are predictive of poor outcomes in sepsis patients: a prospective cohort study. **Cell Mol Immunol**, v. 16, n. 6, jun. 2016.
- 43 - CROXFORD A.L., *et al.* The cytokine GM-CSF drives the inflammatory signature of CCR2+ monocytes and licenses autoimmunity. **Immunity**, v. 43, n. 3, ago. 2015.
- 44 - WONG, H.R. Leukocyte subset-derived genomewide expression profiles in pediatric septic shock. **Pediatr. Crit. Care Med.**, v. 11, n. 349-355, mai. 2010.
- 45 - TANG N. *et al.* Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. **J. Thromb. Haemost.**, v. 18, mar. 2020.
- 46 - SIBILA O.; TORRES A. Corticosteroids in severe pneumonia. **Eur. Respir.**, v. 3, mar. 2020.
- 47 - SAVIOLI, F. Is there a rationale for heparin use among severe COVID-19 patients? **Einstein (São Paulo)**, v. 18, mai. 2020.
- 48 - Coronavirus disease (COVID-19). Treatment Guidelines. **NIH**, 01 set. 2020. Disponível em: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/>. Acesso em: 14 set. 2020.
- 49 - Dexamethasone reduces death in hospitalised patients with severe respiratory complications of COVID-19. **University of Oxford**, 17 jun. 2020. Disponível em: <https://www.ndmr.ox.ac.uk/about/news/dexamethasone-reduces-death-in-hospitalised-patients-with-severe-respiratory-com-lications-of-COVID-19>. Acesso em: 16 jun. 2020.
- 50 - YANIV, L. *et al.* Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and Dengue viruses. **Clinical Infectious Diseases**, 14 ago. 2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/advance>. Acesso em: 19 out. 2020.

2

Lesões cutâneas e COVID-19

Milena de Souza Furtado Ávila

Ane Esposti Rangel Bastos

Gersana Tatagiba Rodrigues Zambrotti

Considerações iniciais

A pele é o maior órgão do corpo humano e pode manifestar sinais de doenças internas diversas, como já é amplamente reconhecido pela comunidade médica, quer sejam doenças infecciosas, reações adversas a medicamentos, disfunções metabólicas, neoplasias internas e condições nutricionais disfuncionais. Vale lembrar que a pele foi o órgão que revelou a pista ao mundo sobre o surgimento de outra pandemia, descoberta nos anos de 1980, o HIV/AIDS. Através de uma carta ao editor de uma revista médica prestigiada, o Dr. Alvin E. Friedman-Kien, do Centro Médico da Universidade de Nova York, descreveu o aparecimento do surto descrito como “bastante devastador”. O

autor alertava a ocorrência do Sarcoma de Kaposi, uma forma rara e frequentemente fatal de câncer, em indivíduos jovens, com orientação homossexual e com quadro de pneumonia causada pelo então chamado *Pneumocystis carinii* (atualmente, *P. jirovecii*), publicada no prestigiado JAAD, por Friedman-Kien em 1981¹.

Existem 5 grandes famílias de vírus identificadas e inúmeros tipos virais diferentes que infectam animais, plantas e humanos, mas somente uma fração pequena de todos os vírus que podem contaminar seres humanos envolve geralmente a pele. É bastante comum que lesões de pele possam ser específicas e sugerir doença viral, ou seja, lesões patognomônicas de pele esclarecem um diagnóstico através do exame clínico visto pelos olhos de médicos dermatologistas bem treinados, assim como, podem ser lesões inespecíficas comuns em várias doenças virais ou mesmo de outra etiologia, havendo a necessidade impositiva de definir a etiologia de forma rápida através de procedimentos diagnósticos apropriados. A confirmação é levada a cabo geralmente por métodos gerais de diagnóstico laboratorial como: cultura viral, exame microscópico, detecção de antígenos virais, detecção de material genético viral (ADN ou RNA) ou sorologia específica. Geralmente, os vírus usam três mecanismos diferentes para produzir alterações na pele: inoculação direta, propagação regional de um foco interno específico, mas, também, podem ser alterações decorrentes da resposta do anfitrião à presença do vírus. Ou seja, além de uma interação viral, a resposta do anfitrião pode causar as várias lesões, e a resposta imune comunicada pelas células associada à presença de citocinas inflamatórias pode jogar um papel substancial no processo patológico.

COVID-19 e SARS-CoV-2

A COVID-19 se tornou conhecida, mundialmente, a partir do relato da ocorrência de uma epidemia com epicentro na cidade de Wuhan, na Província de Hubei, na República Popular da China. Em 12 de dezembro de 2019, autoridades de saúde começam a investigar pacientes com uma pneumonia viral atípica e ainda sem agente etiológico conhecido e, em 7 de janeiro de 2020, a China anuncia que era identificado um novo coronavírus (CoV), um beta coronavírus, causador de SARS (em inglês, *Severe Acute Respiratory Syndrome*), o SARS-CoV-2. A partir de 11 de março de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a doença causada pelo novo coronavírus, a COVID-19,

como uma pandemia causada pelo SARS-CoV-2. Vários estudos, desde então, tentaram estudar e explicar a origem do SARS-CoV-2, sua estrutura e patogenicidade, epidemiologia, modos de transmissão, espectro de doenças e causas de mortalidade e morbidade.

A pandemia do COVID-19 representa a mais grave crise de saúde que o mundo moderno enfrenta, resultando em esforços sem precedentes para conter essa pandemia e suas consequências. É necessário ressaltar que a pandemia do COVID-19 está afetando todos os aspectos da saúde e também da sociedade, incluindo mudanças significativas de hábitos de vida da população. Os esforços internacionais de pesquisas já realizadas e em andamento tentam entender a COVID-19, com o comprometimento em disseminar informações relevantes e práticas para profissionais de saúde e pacientes.

Os coronavírus humanos foram identificados pela primeira vez em meados da década de 1960. Todos pertencem à família *Coronaviridae*, são um grupo de vírus de RNA, identificados genotipicamente e sorologicamente em 4 gêneros distintos: alfa, beta, gama e delta². Os coronavírus infectam e são causadores de doenças que variam de grau leve a grave em humanos e em vários animais, como macacos, morcegos, civetas, pangolins, dromedários, porcos, cães, gatos entre diversas outras espécies. Os tipos alfa e beta são capazes de infectar humanos. São grandes vírus com uma única fita de RNA e um nucleocapsídeo, que é uma estrutura composta pelo ácido nucleico do vírus (neste caso, RNA) e por seu invólucro proteico, o capsídeo. O seu nome se deve a espículas (estruturas proeminentes - Spikes) que estão presentes na superfície do vírus, o que lhes dá a aparência de uma coroa solar, *corona* em latim.

Este capítulo pretende abranger os aspectos atuais conhecidos da COVID-19 e SARS-CoV-2 e as possíveis associações deste agente etiológico emergente com a cútis, com base na literatura disponível.

Fisiopatologia da COVID-19

O SARS-CoV2 é um beta coronavírus (beta-CoVs). Este vírus é caracterizado pela presença de uma glicoproteína de membrana do tipo I. Denominada proteína Spike (S), esta glicoproteína é primariamente responsável pela entrada do vírus em células suscetíveis por meio da interação inicial com receptores celulares específicos e subsequente mediação da fusão vírus-célula.

Durante a infecção, uma proteína Spike na superfície do SARS-CoV-2 se liga a uma proteína “receptora” situada no exterior das células humanas, permitindo a entrada do vírus no nosso corpo. A proteína Spike tem forte afinidade pela ACE2 (da sigla em inglês: *angiotensin-converting enzyme 2*) e está expressa na superfície das células, sendo um homólogo da ACE, em português ECA, responsável pela inativação da angiotensina 2, agindo na regulação da pressão arterial no Sistema Renina-Angiotensina. É considerada uma proteína transmembrana, expressa de forma abundante em uma variedade de células residentes em diversos órgãos humanos. A enzima de conversão da angiotensina 2 foi estabelecida como receptor funcional do coronavírus para síndrome respiratória aguda grave³.

Muitos fatores têm sido associados à expressão alterada da ACE2 e à gravidade e progressão da COVID -19, incluindo idade, sexo, etnia, medicação e várias comorbidades, como doença cardiovascular e síndrome metabólica. Embora a ACE2 seja amplamente distribuída em vários tecidos humanos e muitos de seus determinantes tenham sido bem reconhecidos, os órgãos que expressam a ACE2 não participam igualmente da fisiopatologia da COVID-19, o que implica que outros mecanismos estão envolvidos na orquestração da infecção celular, resultando em danos aos tecidos³. Os SARS-CoV-2 modulam negativamente a expressão de ACE2 e sabidamente predispõem à insuficiência respiratória por ação direta do vírus no sistema pulmonar. Por outro lado, ocorre uma elevação da produção de citocinas pró-inflamatórias, levando a uma resposta inflamatória exacerbada, uma “tempestade de citocinas”. Algumas citocinas inflamatórias já foram identificadas e são importantes neste processo, incluindo interleucina (IL) -1 β e IL-6³⁸. Além disso, a doença está associada à leucopenia, à trombocitopenia e ao aumento dos níveis de D-dímero, que aumentam o risco de tromboembolismo venoso.

Com a ascensão de uma nova doença, ainda estamos em um cenário cercado de incertezas. Um questionamento que ainda aguarda para ser esclarecido são os mecanismos fisiopatológicos pelos quais se desenvolvem as lesões dermatológicas na COVID-19. Ainda não está claro se os sintomas cutâneos são uma consequência secundária de uma infecção respiratória ou uma infecção primária da própria pele. É mais provável que uma combinação de mecanismos fisiopatológicos seja responsável pelas manifestações cutâneas encontradas nos indivíduos com COVID-19. Com base nos estudos até o momento, podemos especular que as erupções cutâneas podem ser o resultado de uma interação

direta com as réplicas virais ou mesmo secundárias às consequências sistêmicas causadas pela COVID-19, principalmente vasculite e trombose. Ainda, as erupções na pele podem ser um resultado da resposta imune do anfitrião à presença do vírus ou mesmo uma reação a drogas utilizadas no tratamento.

Vale ressaltar que ainda não há confirmação histopatológica, até o momento, da presença de vírus nos queratinócitos, embora seja sugerido que partículas virais presentes nos vasos sanguíneos cutâneos destes pacientes possam levar a uma vasculite linfocítica e formação de microtrombos. Giannotti (2020) forneceu evidências histopatológicas por biópsia, encontrando partículas virais nos vasos sanguíneos cutâneos em pacientes com infecção por COVID-19³¹.

Os queratinócitos podem ser um alvo secundário, após a ativação das células de Langerhans, em que o vírus não causaria dano à célula, e sim a resposta imune à infecção, resultando em um estado de vasodilatação e espongirose. Outras teorias sugerem que manifestações semelhantes a livedo reticular podem resultar do acúmulo de microtromboses originárias de outros órgãos, reduzindo o fluxo sanguíneo para o sistema de microvasculatura cutânea. Da mesma forma, a coagulação intravascular disseminada de baixo grau e o acúmulo de sangue desoxigenado relacionado à hipóxia nos plexos venosos podem explicar melhor essas manifestações.

Outro aspecto interessante relaciona-se à patogênese da COVID-19 com andrógenos. Muitos estudos relataram uma diferença significativa na taxa de casos graves entre mulheres adultas, homens adultos e pré-púberes. Levando em consideração que, em indivíduos normais, a expressão de androgênios demonstra variação significativa entre homens e mulheres, bem como entre adultos, crianças e pré-púberes, pode-se supor alguma associação.

Em um estudo clínico com 41 pacientes caucasianos do sexo masculino e uma idade média de 58 anos, todos com pneumonia bilateral, 29 pacientes (71%) apresentaram alopecia androgenética na escala Hamilton - Norwood maior que 2, e 12 pacientes (29%) apresentavam sinais clinicamente irrelevantes de AGA (escala 1 ou 2 de Hamilton - Norwood); destes 29 pacientes, 16 (39%) foram classificados como portadores de Alopecia Androgenética grave (escala Hamilton - Norwood ≥ 4)³⁶.

Existem várias vias pelas quais os andrógenos estão envolvidos no COVID-19. A protease transmembrana TMPRSS2 regulada por androgênios

é um co-receptor celular necessário para a infecção por SARS-CoV-2. Outro elo é a modulação imune movida a andrógenos, uma vez que estes são imunossupressores. De fato, há uma predominância masculina entre pacientes adultos com COVID-19. Ainda, algumas variantes genéticas que foram associadas à alopecia androgenética, câncer de próstata, hiperplasia prostática benigna e síndrome dos ovários policísticos podem estar associadas à suscetibilidade do hospedeiro ao SARS-CoV-2. A sensibilidade ao andrógeno é um provável determinante da gravidade da doença por COVID-19 e, neste sentido, ensaios clínicos com agentes anti-andrógenos podem revelar uma alternativa terapêutica^{35,37}.

Outra possibilidade aventada nos mecanismos fisiopatológicos faz menção às reações farmacológicas causadas por drogas utilizadas durante o tratamento da COVID-19. Muitos desses pacientes estão gravemente doentes e receberam numerosos medicamentos para ajudá-los a sobreviver e, dessa forma, estão mais predispostos a aumentar o risco de reações adversas a drogas, causando reações cutâneas secundárias em qualquer ponto do curso da doença. Das manifestações adversas a fármacos utilizados na COVID-19, podemos elencar a hidroxicloroquina e cloroquina como causadores de *rash* morbiliforme e urticária. Azitromicina, Tocilizumab e Lopinavir/Ritonavir também podem cursar com *rash* cutâneo do tipo morbiliforme. Corticosteroides podem causar erupção acneiforme e petéquias³².

Sinais clínicos da COVID-19

A COVID-19 geralmente se apresenta com sintomas semelhantes a outras infecções respiratórias virais, comumente com quadro de febre, tosse seca, fadiga, mialgia, hiposmia, falta de ar, calafrios; pneumonia bilateral atípica com padrões de vidro fosco ao exame tomográfico é um achado recorrente nos casos de moderada a maior gravidade. Pacientes graves podem desenvolver insuficiência respiratória aguda que pode progredir para falência de múltiplos órgãos com uma mortalidade relativamente alta³². A COVID-19 apresenta também manifestações extra-pulmonares e manifestações cutâneas foram relatadas, entretanto essas são consideradas uma apresentação pouco frequente da doença. As lesões de pele podem anteceder os sintomas ou surgirem após quadro clínico já instaurado ou mesmo após melhora do quadro respiratório-febril, levantando a dúvida se as lesões são causadas por ação direta do vírus

ou por drogas utilizadas no tratamento, como analgésicos e antipiréticos ou mesmo por drogas vasopressoras nos quadros graves da doença, quando os pacientes evoluem com insuficiência respiratória, hipotensão e choque séptico, processo inflamatório exacerbado, aumento de Ferritina e D-dímero, alterações de coagulabilidade e lesões isquêmicas e necróticas. Os casos de COVID-19 tendem a apresentarem-se assintomáticos por até 14 dias após a infecção e as manifestações cutâneas podem servir como um indicador de infecção, auxiliando no diagnóstico oportuno³¹.

Os primeiros registros de alterações cutâneas na COVID-19, causada pelo novo coronavírus, foram publicados no *Journal of the American Academy of Dermatology* – JAAD. Um trabalho intitulado *COVID-19 can present with a rash and be mistaken for Dengue* de Beuy Joob e Viroj Wiwanitki⁴. Neste trabalho, os autores apresentam, em uma carta ao editor do JAAD, o caso clínico de um indivíduo, não identificado com idade e sexo, que apresentou uma erupção cutânea tipo um “rash” purpúrico petequial, associado à baixa contagem de plaquetas no sangue periférico, com diagnóstico clínico inicial de dengue. Posteriormente, o doente apresentou problemas respiratórios e foi realizado o diagnóstico final de COVID-19 pela amostra biológica submetida à técnica da reação em cadeia da polimerase. Não foram registradas fotografias, tampouco executada biópsia da pele e exame histopatológico que demonstra a extensão das lesões cutâneas, e sem descrição de sua distribuição anatômica e sua evolução temporal, não sendo possível, naquele momento, o reconhecimento de uma manifestação dermatológica específica ou mesmo inespecífica da doença COVID-19.

Posteriormente, com o avanço da doença para outras regiões do globo, mais trabalhos científicos e evidências surgiram, estabelecendo novas relações, mais sólidas, acerca da doença causada pelo novo coronavírus e às possíveis alterações cutâneas relacionadas ou não ao quadro clínico pulmonar. Sebastian Recalcati, do Departamento de Dermatologia do Hospital Alessandro Manzoni, em Locco, na Itália, publicou, em 26 de março de 2020, no *Journal of the European Academy of Dermatology*, dados de 88 pacientes hospitalizados, sendo que 18 deles (20,4%) desenvolveram manifestações na pele. Oito doentes apresentaram as lesões no início da doença e as outras 10 pessoas desenvolveram depois da hospitalização. O autor refere que não houve, devido ao risco de contágio, possibilidade de registrar fotografias das lesões ou tampouco se realizaram biópsias. Um “rash” eritematoso foi visto em 14 doentes, urticária

“disseminada” em três doentes e vesículas similares à varicela em um doente. O tronco foi a área mais acometida. O prurido foi leve ou ausente e, em geral, as lesões desapareceram em poucos dias, não havendo, aparentemente, qualquer relação com a gravidade da doença COVID-19⁵.

Ainda não está clara qual a porcentagem de pacientes com COVID-19 pode desenvolver erupção cutânea³³. Em outra revisão recente sobre as manifestações clínicas da doença por coronavírus na China, a erupção cutânea foi observada em apenas 0.2% dos casos⁶.

Lu *et al.*⁷ relatam três casos da COVID-19 em membros da mesma família na província de Hubei, na China, em um artigo intitulado *Alert for non-respiratory symptoms of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) patients in epidemic period: A case report of familial cluster with three asymptomatic COVID-19 patients*. Neste artigo, os autores descrevem um paciente sem comorbidade, que desenvolveu um “eritema disseminado esporádico”, tratado como de crise de urticária, sendo medicado com antialérgicos não descritos no estudo, regredindo gradualmente o “eritema sistêmico”. O mesmo doente, dias depois, apresentou um “pequeno rash” nos membros e procurou novamente o hospital. Devido aos antecedentes epidemiológicos de contato com parentes, na província do epicentro da epidemia da COVID-19, foram rastreados seus contatos com outros dois membros da família: uma irmã idosa e o filho do paciente, os quais não tiveram manifestações dermatológicas. Apesar de assintomáticos ou oligossintomáticos, todos fizeram exames laboratoriais, detectando-se, pelo RT-PCR, o SARS-CoV-2. Tomografias computadorizadas do tórax com padrão sugestivo em vidro fosco, em ambos os pulmões, foram realizados apenas no paciente e em sua irmã. Este estudo mostrou-se um alerta aos profissionais de saúde para o surgimento de lesões de pele na COVID-19, mesmo sem a presença de sinais respiratórios, ou mesmo antecedendo o quadro respiratório clássico. Segundo Suarez-Valle (2020), em seu trabalho *Acro-ischemia in hospitalized COVID-19 patients*, as manifestações dermatológicas da COVID-19 podem incluir uma erupção eritematosa macular inespecífica, também lesões de urticária e vesículas do tipo varicela-like. Os autores relatam que as lesões acro-isquêmicas foram descritas em dois tipos diferentes de pacientes com COVID-19. Em primeiro lugar, pacientes gravemente enfermos com isquemia grave dos membros e, em segundo lugar, pacientes jovens *paucis* sintomáticos com lesões do tipo perniose-like ou chilblain⁸. Outro estudo interessante, *Histological*

pattern in COVID-19 induced viral rash, de Zengarini *et al.* (2020), concentra-se em uma descrição de erupção cutânea relacionada à COVID-19, suportada por imagens clínicas e exames histopatológicos. O exame não mostrou sinais particulares que podem diferenciar outras afecções da etiologia viral, exceto vasos extremamente dilatados na derme, que podem representar um achado diagnóstico histológico. Os autores ainda ressaltam que se deve ter em mente que as manifestações cutâneas associadas a este vírus podem se apresentar de qualquer forma e a qualquer momento durante a história natural da doença, e que ainda não há dados que demonstrem correlação direta com o prognóstico dessa doença⁹.

Um estudo espanhol relevante identificou cinco manifestações cutâneas diferentes associadas ao vírus. Em *Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases*, Casas *et al.* (2020) reuniram, durante duas semanas, informações de 375 pessoas diagnosticadas com COVID-19, por atenderem a critérios clínicos ou por confirmação em laboratório, e que apresentavam alterações cutâneas concomitantes; os casos foram fotografados. Neste artigo que foi publicado no *British Journal of Dermatology*, a equipe encontrou uma relação entre o tipo de complicação dermatológica e a gravidade da contaminação pela COVID-19. O trabalho científico identifica cinco padrões de lesões cutâneas: Erupções similares a geladuras-perniose nas áreas acrais, Erupções vesiculares ou varicela-like, lesões urticariformes, erupções máculo-papulares, livedo-reticularis ou isquemia acral por envolvimento do sistema de coagulação superativado¹⁰.

Particularmente, dentro da discussão sobre as alterações dermatológicas na COVID-19, existem diferentes aspectos a serem considerados, como as manifestações de pele primárias em pacientes com COVID-19 relacionadas até o momento com a infecção; condições de pele em profissionais de saúde da linha de frente, que lidam com pacientes com COVID-19, e apresentam lesões secundárias ao uso de EPIs notadamente; desencadeamento ou agravamento de doenças de pele secundárias ao estresse e medo do período de pandemia; medidas de prevenção para a população em geral no que diz respeito aos cuidados com a pele no controle dos danos causados por desinfetantes e sabões; e não se pode esquecer da importante avaliação de risco de pacientes que sofrem de doenças cutâneas, com ênfase especial na terapia concomitante e, neste caso, alguns artigos orientam acerca do uso de imunobiológicos e drogas

imunossupressoras durante a pandemia da COVID-19 em casos de psoríase grave, dermatite atópica grave, melanoma, entre outras condições.

Manifestações primárias dermatológicas da COVID-19

Evidências sugerem que a liberação descontrolada de citocinas pró-inflamatórias, resultam na síndrome da tempestade de citocinas, desempenhando papel imunopatogênico na progressão da doença e no seu desenvolvimento.

De acordo com dados preexistentes, citado por Suchonwanit, 2020, especula-se que as manifestações cutâneas no COVID-19 podem se apresentar em 2 grupos principais em relação aos seus patomecanismos: (1) características clínicas semelhantes aos exantemas virais, uma resposta imune aos nucleotídeos virais; e (2) erupções cutâneas secundárias a consequências sistêmicas causadas pelo COVID-19, principalmente vasculite e vasculopatia trombótica. Além disso, os pacientes com COVID-19 são mais propensos a aumentar o risco de reações adversas a medicamentos³².

Temos 5 padrões dermatológicos descritos, são eles: eritema acral com vesículas e pústulas (19%), erupções vesiculares (9%), lesões urticariformes (19%), erupção máculo-papular (47%), e livedo ou necrose (6%)¹⁰. O eritema acral (pseudo - chilblain) frequentemente surge mais tardiamente (59% depois dos outros sintomas), já a erupção vesicular surge precocemente no curso da doença (15% antes dos outros sintomas) e as outras lesões tendem a aparecer concomitantes aos outros sintomas da COVID-19, como os sintomas respiratórios, podendo estar relacionado tanto com a replicação viral como com a tempestade de citocinas. Doenças menos severas são associadas com as lesões do eritema acral¹⁶.

A importância em se detectar as manifestações cutâneas está no fato de estarem presentes com ou sem outras manifestações clínicas da COVID-19, possibilitando um diagnóstico e isolamento desses pacientes, com diminuição da cadeia de transmissão¹⁵.

- 1 - Lesões acrais com eritema, edema, vesículas e pústulas, podendo ser semelhante a perniose (19%) e a frieiras (pseudo-chilblain), com púrpuras em mãos e pés. Geralmente assimétricas. Afeta pacientes mais

joovens, durante geralmente 12,7 dias, surgimento tardio e doença menos grave. Causando dor (32%) ou prurido (30%)¹⁰. O surgimento tardio justifica o resultado frequentemente negativo do PCR (41%), porém são lesões bastante específicas, sendo o achado comumente relatado em alguns estudos^{14,34} e chamado de dedos de COVID.

Figura 1 – Pseudoperniose



Fonte: Galván Casas *et al.* (2020).

- 2 - Erupções vesiculares (9%), algumas em tronco monomórficas (chickenpox-likes vesicles), também em membros, com conteúdo hemorrágico. Afeta pacientes de meia idade, com duração de 10,4 dias, surgimento precoce, antes dos outros sintomas, com prurido (68%) e associado com gravidade intermediária; sendo lesões bastantes específicas¹⁰.

Segundo relatado por Young (2020), em seu estudo, menos de 50% das erupções vesiculares foram biopsiadas, mas as características histopatológicas incluíram dermatite de interface com queratinócitos apoptóticos, o que é semelhante ao encontrado em muitos outros exantemas virais³³.

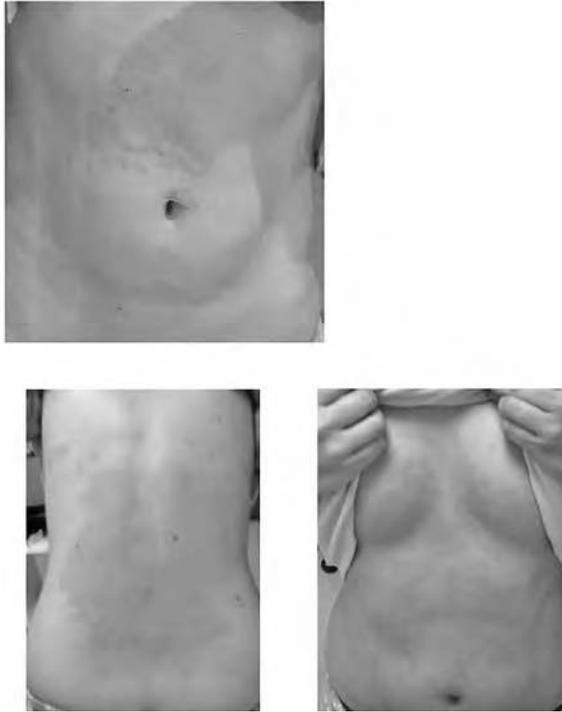
Alguns autores identificaram no conteúdo das vesículas (por PCR) de 3 pacientes COVID-19 microbiologicamente comprovado por swab nasofaríngeo, uma combinação de vírus Herpes Simples-1, Herpes Simples-6 e Epstein-Barr (caso 1), Herpes Simples-1, Herpes Simples-7 (caso 2) e vírus Varicella Zoster (caso 3), demonstrando que a linfopenia causada pela infecção do COVID-19 pode acarretar na recorrência do vírus herpes¹⁸.

Figura 2 – Erupção vesicular



Fonte: Galván Casas *et al.* (2020).

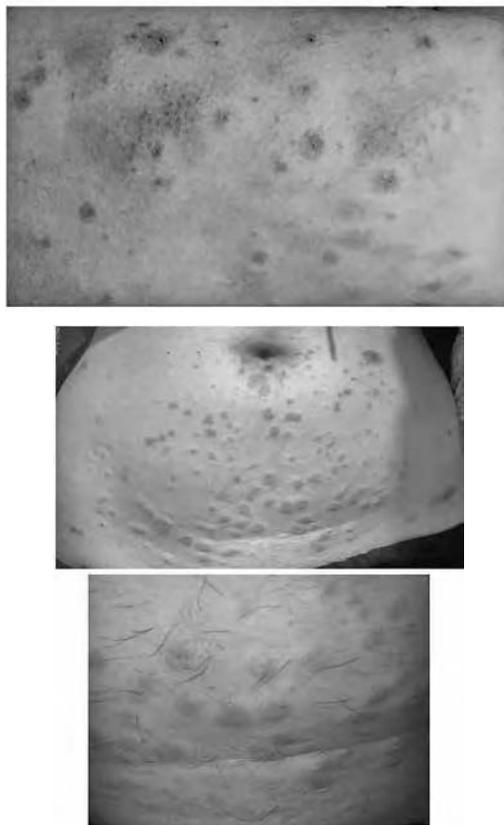
- 3 - Lesões urticariformes (19%), principalmente em tronco, sendo o prurido muito comum (92%). Duração de 6,8 dias e surgimento concomitante aos outros sintomas. Embora associado com doença mais grave, mortalidade de 2%¹⁰, alguns estudos não relacionam a essa gravidade e sim a rashes urticariformes de infecções virais bem conhecidas. São lesões menos específicas, pois são mais comuns e de causas diversas, inclusive medicamentosa, uma vez que esses pacientes estão recebendo mais medicamentos por estarem mais graves.

Figura 3 – Lesões urticariformes

Fonte: Galván Casas et al. (2020).

4 - Lesões máculo-papulares (47%) com distribuição perifolicular e descamação variada, como na pitiríase rósea. Podemos encontrar púrpura, pápulas infiltradas nas extremidades, principalmente no dorso das mãos, semelhante ao eritema *elevatum diutinum* ou eritema multiforme (em alguns estudos aparecem em segundo lugar nos casos relatados). Duração de 8,6 dias e surgimento concomitante aos outros sintomas. Associado com doença mais grave (mortalidade de 2%) e prurido em 57% dos pacientes¹⁰. São lesões menos específicas, pois são mais comuns e de causas diversas, inclusive reações a fármacos. Essas lesões são provavelmente causadas pela tempestade de citocinas da fase hiperinflamatória e não pelo vírus propriamente dito¹¹. Exames histopatológicos demonstraram dermatite espongiótica, pústulas subcorneal não folicular, exocitose neutrofílica, um infiltrado neutrofílico intersticial e escassa eosinofilia. Sem presença do microorganismo¹¹.

Figura 4 – Lesões máculo-papulares



Fonte: Galván Casas *et al.* (2020).

5 - Livedo ou necrose (6%) apresentam diferentes graus de lesões, sugerindo doença vascular oclusiva, com áreas de isquemia troncular ou acral. Alguns autores concluíram que a acroisquemia associada com estados de hipercoagulabilidade podem ter um significado prognóstico negativo na evolução do COVID-19. Devemos também salientar a possibilidade do extravasamento de aminas vasoativas, pelo acesso venoso periférico para o interstício como possível causa dessa necrose. Afeta pacientes idosos com doenças mais graves, 10% de mortalidade, porém graus variáveis de acometimento, com livedo transitório, não precisaram de hospitalização¹⁰.

Figura 5 – Lesões de acroisquemia e necrose



Fonte: Galván Casas *et al.* (2020).

Figura 6 – Livedo reticular



Fonte: Galván Casas *et al.* (2020).

Outras lesões também foram encontradas, tais como, enantemas e lesões flexurais purpúricas. Houve um aumento do número de casos de herpes zoster em pacientes com COVID-19. Também foi demonstrado piora dos quadros de rosácea e acne tanto nos pacientes quanto nos profissionais de saúde.

No entanto, parece que erupções acrais do tipo chilblain, lesões do tipo purpúrico e eritema multiforme têm sido associadas a crianças e pacientes adultos jovens assintomáticos ou que desenvolvem doença leve. Por outro lado, lesões acro-isquêmicas e erupção cutânea maculopapular são frequentemente observadas em pacientes adultos que seguem um curso mais grave. Urticária com piroxia tem significado diagnóstico, pois essa combinação é um sintoma precoce de uma infecção por SARS-CoV-2 não confirmada³⁵.

Manifestações secundárias

Manifestações dermatológicas ocupacionais representam uma elevada parcela das doenças profissionais nas mais distintas áreas, atualmente com

grande expressão entre os profissionais de saúde, em virtude do momento atípico vivido pela humanidade. As dermatoses ocupacionais apresentam prevalência de avaliação difícil e complexa, visto que grande parte não chega às estatísticas e sequer ao conhecimento dos especialistas, sendo muitas autotratadas e poucas avaliadas por serviços especializados.

Dermatoses decorrentes da exposição ocupacional e das condições de trabalho são responsáveis por desconforto, dor, prurido, queimação, reações psicossomáticas entre outras, causadas por agentes físicos, químicos e biológicos.

Em dermatologia ocupacional, as lesões desenvolvem-se com maior frequência nas mãos, antebraços, braços, pescoço, face e pernas. Sendo que em alguns casos, a extensão pode atingir todo o tegumento.

Atualmente, o aumento rigoroso no controle da higiene e uso de Equipamentos de proteção individual (EPI), principalmente por profissionais de saúde que trabalham na linha de frente ao combate à pandemia pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), associado ao surgimento de lesões de pele tem se tornado um desafio para a dermatologia.

Estudos mostram que dentre as manifestações secundárias de pele ocorridas no cenário da pandemia, as lesões por pressão devido ao uso de EPI, bem como dermatite de contato irritativa e o desenvolvimento de acne na face, tem sido as alterações mais comuns.

A pele é, por excelência, um órgão de expressão emocional, logo a ocorrência de descargas emocionais evidenciadas atualmente pelo estresse diário ao qual a população está sendo submetida, favorece o desenvolvimento de lesões cutâneas que se agravam com uso de EPIs naqueles que se faz prioridade o uso diário e contínuo, bem como na população em geral.

Dermatite de contato

Dermatite de contato tem sua etiologia exógena decorrente do contato com agentes externos. Em contato com a pele, o agente deflagra uma reação inflamatória quer seja por dano aos queratinócitos, na dermatite de contato irritativa ou por reação imunológica mediada por linfócitos T na dermatite de contato alérgica.

Considerada uma dermatose comum na clínica diária da dermatologia, pode ter relação direta com o trabalho, sendo definida como uma dermatose ocupacional ou não ocupacional. No cenário atual, a dermatite de contato por irritante primário tem sido vivenciada por profissionais de saúde, bem como pela população em geral, diante da necessidade de práticas intensivas de higienização da pele.

Fatores endógenos e exógenos contribuem para o desenvolvimento da dermatite de contato por irritante primário. Entretanto a exposição prévia ao agente não se faz necessária para o desenvolvimento do quadro. A quebra da barreira cutânea, alterações epidérmicas e liberação de mediadores inflamatórios são considerados mecanismos que em sincronia desenvolvem a fisiopatologia da dermatite de contato por irritante primário.

Em sua maioria, caracterizada por quadro eczematoso e bem delimitado envolvendo a área agredida, as lesões podem variar em suas apresentações desde eritema a “queimaduras” dependendo da característica do irritante.

O uso excessivo de produtos higienizantes, muitas vezes associados ou não à luva de látex, tem sido reportado como agentes causadores de lesões cutâneas em profissionais de saúde, devido à necessidade de paramentação exaustiva em período de pandemia por SARS-CoV-2.

Entretanto, a maioria dos estudos envolvendo o momento atual referem lesões de pele ao uso intensivo de EPI como máscara, em especial N95, bem como óculos, luvas, aventais e macacões. O uso de roupas e macacões pode causar estresse térmico e conseqüentemente desidratação, desenvolvendo quadros de dermatoses, embora reações à pele ocasionadas por roupas de tecidos naturais, sejam raras. Segundo Foo *et al.* (apud GHEISARI *et al.*, 2020), em seu estudo, foi observado que uma pequena parcela (1,6%) dos 258 casos desenvolveram reações cutâneas decorrentes ao uso contínuo de roupas descartáveis por tempo médio de 6,2 horas durante um período médio de 8,8 meses na epidemia de SARS em Cingapura, sendo prurido e erupções no punho as reações mais frequentes. Ressalta-se, ainda, a importância de melhor adequação dos EPIs e cuidados gerais à saúde do trabalhador a fim de manter o equilíbrio entre a autoproteção e capacidade de cuidar com eficiência durante a jornada de trabalho.

Equipamento de Proteção Individual - EPI

A prevalência de reações adversas da pele em função do uso regular de EPI foi relatada por Foo *et al.* (2020) em seu recente estudo com profissionais de saúde de Cingapura. A ocorrência de acne correspondeu a maior parcela de reações naqueles que usavam máscara regularmente, havendo relato de coceira facial e outras erupções cutâneas em menor proporção. O uso regular de luvas caracterizou quadro de xerose cutânea em 73,4% dos entrevistados, seguido por prurido (56,3%) e erupção cutânea (37,5%) em proporção semelhante à ocorrência na face.

Acne é doença inflamatória, multifatorial, que acomete a unidade pilosebácea, por ação de vários fatores como o aumento da produção e qualidade do sebo, a hiperqueratinização folicular, colonização microbiana do folículo, alteração do microambiente cutâneo e hormonal que contribuem na patogênese da acne. Entretanto, erupção acneiforme é considerada dermatose folicular semelhante à acne, porém decorrente de substâncias que entram em contato com a pele ou agentes sistêmicos como medicamentos ou inalantes, a erupção também tem início no folículo piloso, mas a lesão inicial é inflamatória.

A erupção acneiforme, tem seu início súbito, sem predileção etária e com evolução aguda e subaguda e a regressão do quadro ocorre com o afastamento do agente agressor. Fatores ocupacionais, calor, exposição excessiva ao sol, higiene excessiva com produtos contendo ácidos graxos ou hexaclorofeno, bem como fricção provocada por faixas, chapéus e bonés, dentre outros podem estar relacionadas a outra forma de erupção acneiforme em que a causa é externa.

Os distúrbios de pele vivenciados por profissionais de saúde, parecem ser consequência de medidas de proteção, instituídas, com objetivo de resguardar aqueles que estão na linha de frente da pandemia. Em 2004, Tan e colaboradores relataram sobre a exacerbação de lesões de acne na face coberta por máscara N95 em profissionais de saúde. Sugerindo que o uso por tempo prolongado das máscaras firmemente contra a face, cria um microclima úmido da pele propiciando a acne, enquanto a pressão da máscara favorece uma possível oclusão do ducto pilosebáceo e desenvolvimento de acne.

Uma lesão por pressão é caracterizada como dano localizado na pele e tecidos moles subjacentes, que usualmente ocorre sobre proeminências ósseas

devido pressão intensa associada a fricção, cisalhamento, umidade e calor. Classificada conforme sua apresentação que varia de uma pele intacta eritematosa a úlcera aberta e dolorosa^{19, 26}.

Atualmente, o uso exaustivo de EPI associado à pressão exercida na pele tem sido referida, por alguns estudos, como possível causa de lesão ulcerosa em região de face, principalmente dorso nasal, o que em algumas situações pode reduzir a eficácia do EPI, principalmente das máscaras de proteção, devido a probabilidade de toque no rosto na tentativa de mudar os pontos de pressão e abrasão no intuito de suavizar o incômodo²⁶.

Em publicação recente, Lan *et al.* (2020) referem que a prevalência de lesões na pele em profissionais de saúde, associa-se a ansiedade e medo em contrair a COVID-19, uma vez que impelem uma força superior ao necessário durante a paramentação com EPIs, a fim de proporcionar maior segurança e, dessa forma, maior conforto emocional, embora tal atitude não inferisse, diretamente, maior eficácia ao respirador N95.

Atualmente, tem sido percebido um grau de estresse emocional com intensidade variável entre as pessoas em virtude da pandemia pelo novo coronavírus. O estresse é uma reação que tem por objetivo reduzir efeitos negativos e favorecer uma adaptação à situação vivenciada, podendo ser apenas físico, emocional ou misto, bem como agudo ou crônico.

Dentre condições dermatológicas exacerbadas pelo estresse, estão acne vulgar, dermatite atópica, rosácea, disidrose, dermatite seborreica, herpes simples, eczema, psoríase, liquen plano. No entanto, algumas têm sido observadas em maior proporção entre as queixas cutâneas de pacientes e profissionais em uso de EPIs, talvez favorecidas pelo aumento da oleosidade da pele, ambiente mais aquecido e úmido com uso da paramentação, que colaboram para o surgimento e agravamento das lesões.

Embora em algumas situações os agravos cutâneos sejam leves e autolimitados, não devem ser negligenciados, uma vez que podem aumentar o risco de contaminação pelo novo coronavírus caso não sejam implementadas medidas para proteger a barreira cutânea, evitando o paradoxo em que as medidas de proteção se tornam risco para infecção.

Considerações finais

Diante de tudo que foi dito, é importante ressaltar que os mecanismos dos distúrbios cutâneos da COVID-19 e as implicações clínicas dessas lesões ainda não são bem conhecidos e mais literatura e pesquisa sobre a ação do SARS-CoV-2 são necessários, para validar e elucidar um entendimento das manifestações cutâneas relacionadas à doença^{31, 35}. Com base no conhecimento disponível da fisiopatogenia da COVID-19 e no comportamento biológico do beta-coronavírus SARS-CoV-2, fica explícito que fatores inerentes ao patógeno e ao hospedeiro determinarão, como em toda doença, o desfecho clínico. A identificação das alterações patológicas causadas pela infecção por SARS-CoV-2 é de importância crucial, pois tem implicações importantes para o entendimento da fisiopatologia da COVID-19 e o desenvolvimento de estratégias de tratamento baseadas em evidências. Dada a atual coleção de evidências, sugere-se que o COVID-19 possa ter manifestações dermatológicas. Como resultado, os médicos devem estar cientes dessas importantes manifestações clínicas que podem auxiliar no diagnóstico oportuno da infecção por COVID-19.

Até o momento, não há vacinas ou tratamento específico para a COVID-19; Os tratamentos estão sendo investigados e serão testados por meio de estudos clínicos. Atualmente, muitas estratégias terapêuticas estão sendo exploradas, abrangendo diversas classes de medicamentos. Inúmeros estudos e testes laboratoriais e clínicos com diversas drogas que poderiam atuar na COVID-19 estão em andamento; dentre estes testes podemos citar os ensaios clínicos com antivirais como Remdesivir e Lopinavir-Ritonavir, a droga antimalárica e antirreumática Hidroxicloroquina em associação ou não com antibióticos como Azitromicina, antiparasitários como a Nitazoxanida. Outras terapias estudadas visam reduzir a inflamação sistêmica atuando contra a produção aberrante de citocinas pró-inflamatórias como a droga inibidora da IL-6, Tocilizumabe. Alguns estudos preliminares mostram resultados positivos, mas ainda carecem de evidências. Laboratórios no mundo, notadamente nos EUA e na China, também concentram força no desenvolvimento de vacinas eficazes na busca de uma solução definitiva para este grave problema de saúde que assola o mundo e impacta os sistemas de saúde de diversos países de forma brusca e perigosamente fatal.

A prevenção é fundamental para combater a COVID-19 e medidas apropriadas devem ser tomadas. Sugere-se que cerca de 78-81% dos infectados

serão assintomáticos, porém portadores do vírus. Isso justifica as medidas de distanciamento social adotadas por diversos países para conter a propagação do vírus e para se evitar a sobrecarga dos sistemas de saúde no mundo. Estas medidas visam limitar o convívio social e devem ser proporcionais à realidade do local e aplicadas baseadas em critérios epidemiológicos e disponibilidade de leitos e profissionais de saúde em cada região. A paralisação de atividades não essenciais é uma estratégia que reduz o fluxo de pessoas circulando e desta forma reduz a circulação do vírus. O isolamento do doente também é uma medida adotada e pode ser utilizada não apenas para os doentes, mas também para grupos de risco (isolamento vertical) ou para uma parcela da população (isolamento horizontal). O uso de máscaras cirúrgicas e artesanais pela população de forma indiscriminada é recomendado pela OMS e reduz o risco de infecção. O fornecimento adequado de Equipamentos de Proteção Individual (EPIs) para os profissionais da linha de frente também é outro aspecto que merece atenção; os profissionais da linha de frente são frequentemente contaminados, acentuando o risco de colapso de qualquer sistema de saúde, considerando que muitos infectados e sintomáticos serão profissionais da área da saúde.

O atual momento e os próximos meses necessitam da colaboração dentro da comunidade científica, coordenação e resiliência. O médico tem papel fundamental nesta crise de saúde mundial e deve se apresentar atuante no tocante a todos os aspectos desta doença emergente, fornecer atendimento humanizado e desenvolver seu papel social na comunidade a qual vive. No momento, os dermatologistas devem colaborar, orientando sobre medidas profiláticas adequadas e se mantendo vigilantes a qualquer erupção cutânea e seus diagnósticos diferenciais. O médico deve estar atento à oferta de dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais dos pacientes de forma cronológica, exercendo ativamente o atendimento com equipamentos de proteção individual, procurando registrar com fotografias de qualidade as lesões e, se possível, realizar biópsias para documentação científica e estabelecimento da diagnose correta.

Notas

- 1 - FRIEDMAN-KIEN, A. E. Disseminated Kaposi's sarcoma syndrome in young homosexual men. **J. Am. Acad. Dermatol.**, 5(4):468-471, 1981.
- 2 - FAHMY, D. H. *et al.* COVID-19 and Dermatology: A Comprehensive Guide for Dermatologists. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.**, 2020, 34, p. 1388-1394. DOI: 10.1111/jdv.16545.

- 3 - BOURGONJE, A. R. *et al.* Angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), SARS-CoV-2 and pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J. Pathol.*, 2020, 251:228–248. DOI: 10.1002/path.5471.
- 4 - JOOB, B. *et al.* COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 82, Issue 5, e177.
- 5 - RECALCATI, S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.**, 2020, 34(5):e212-e213. DOI: 10.1111/jdv.16387.
- 6 - GUAN, W. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. **The New England Journal of Medicine**, 2020, p. 1708-1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- 7 - LU, S. *et al.* Alert for non-respiratory symptoms of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) patients in epidemic period: A case report of familial cluster with three asymptomatic COVID-19 patients. **J. Med. Virol.** 2020. DOI: 10.1002/jmv.25776.
- 8 - SUAREZ-VALLE, A. *et al.* Acro-ischemia in hospitalized COVID-19 patients. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.16592>.
- 9 - ZENGARINI, C. *et al.* Histological pattern in Covid-19 induced viral rash. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.** 2020. DOI: 10.1111/jdv.16569.
- 10 - GALVÁN CASAS, C. *et al.* Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. **Br . J. Dermatol.**, 2020. DOI: 10.1111/bjd.19163.
- 11 - HERRERO-MOYANO, M. *et al.* A clinicopathological study of 8 patients whit COVID-19 pneumonia and a late-onset exanthema. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.16631>.
- 12 - CAMPANATI, A. *et al.* Active implications for dermatologists in “SARS - CoV – 2 Era”: Personal Experience and Review of literature. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.16646>.
- 13 - SKROZA, N. *et al.* A late onset widespread skin rash in a previous COVID-19 infected patient: viral or multi drug affect ?. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.16633>.
- 14 - JIA, J. L.; KAMCEVA, M.; RAO, S. A.; LINOS, E. Cutaneous Manifestations of COVID-19: A preliminary review. **J. Am. Acad. Dermatol.**, 2020. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.059>.
- 15 - MEDEIROS, V. L. S de; SILVA, L. F. T. Follow-up of skin lesions during the evolution of COVID-19: A case report. **Arch Dermatol Res.**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00403-020-02091-0>.
- 16 - DIOTALLEVI, F. *et al.* Skin involvement in SARS-CoV-2 infection: case series. **J. Med. Virol.**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.26012>.
- 17 - RECALCATI, S. Comment on “Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective”. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.**, 2020.
- 18 - LLAMAS-VELASCO, M. *et al.* “Varicella-like exanthem as a specific COVID-19 associated skin manifestation : multicenter case series of 22 patients”: To consider varicella-like exanthem associated with COVID-19, virus varicella zoster and virus herpes simplex must be

- ruled out. **J. Am. Acad. Dermatol.**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.180>.
- 19 - BELDA Junior, W.; CHIACCHIO DI, N.; CRIADO, P. R. **Tratado de Dermatologia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2018.
- 20 - DARLENSKI, R.; TSANKOV, N. COVID-19 pandemic and the skin - What should dermatologists know?. **Clin. Dermatol.**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2020.03.012>.
- 21 - TAN, K. T.; GREAVES, M. W. N95 acne. **Int. J. Dermatol.**, 2004;43(7):522-523.
- 22 - RAMALHO, A. O.; FREITAS, P. S. S.; NOGUEIRA P. C. Lesão por pressão relacionada a dispositivo médico nos profissionais de saúde em época de pandemia. **ESTIMA, Braz. J. Enterostomal Ther.**, 18:e0120, 2020. DOI: https://doi.org/10.30886/estima.v18.867_PT.
- 23 - CAMPBELL, V.; MIDDLETON, D.; DONNELLY, J.; HUNTER, H. Localised mid-face miliaria as a consequence of filtering face piece (FFP) respirator use during the COVID-19 pandemic. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.16624>.
- 24 - GHEISARI, M. Skin Reactions to Non-glove Personal Protective Equipment: An Emerging Issue in the COVID-19 Pandemic. **J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdv.16492>.
- 25 - FOO, C. C. Adverse skin reactions to personal protective equipment against severe acute respiratory syndrome - a descriptive study in Singapore. **Contact Dermatitis**, 2006, 55(5):291-294.
- 26 - LAN, J. *et al.* Skin damage among health care workers managing coronavirus disease-2019. **J. Am. Acad. Dermatol.**, 2020; 82(5):1215-1216.
- 27 - MALIYAR, K.; SACHDEVA, M.; MUFTI, A.; YEUNG, J. Reply to: Skin damage among healthcare workers managing coronavirus disease-2019. **J. Am. Acad. Dermatol.**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.037>.
- 28 - ELSTON, D. M. Doença de pele ocupacional entre profissionais de saúde durante a epidemia de coronavírus (COVID-19). **J. Am. Acad. Dermatol.**, 2020, 82 (5):1085-1086.
- 29 - KANTOR, J. Behavioral considerations and impact on personal protective equipment use: Early lessons from the coronavirus (COVID-19) pandemic. **J. Am. Acad. Dermatol.**, 2020, 82(5):1087-1088.
- 30 - BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Dermatoses ocupacionais**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006.
- 31 - SACHDEVA, M. *et al.* Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. **J. Dermatol. Sci.**, 2020. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.jdermsci.2020.04.011>.
- 32 - SUCHONWANIT, P.; LEERUNYAKUL, K; KOSITKULJOM, K. Cutaneous manifestations in COVID-19: Lessons learned from current evidence. **J. Am. Acad. Dermatol.**, 2020, 83(1):e57-e60. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.094.
- 33 - YOUNG, S.; FERNANDEZ, A. P. Skin manifestations of COVID-19. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc031>.

- 34 - TANG, K. *et al.* Cutaneous manifestations of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A brief review. **Dermatol. Ther.**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/dth.13528>.
- 35 - WOLINA, U. Cutaneous signs in COVID-19 patients: A review. **Dermatol Ther.**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/dth.13549>
- 36 - GOREN, A. *et al.* A preliminary observation: Male pattern hair loss among hospitalized COVID-19 patients in Spain - A potential clue to the role of androgens in COVID-19 severity. **J. Cosmet. Dermatol.**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1111/jocd.13443>.
- 37 - WAMBIER, C. G. *et al.* Androgenetic Alopecia Present in the Majority of Hospitalized COVID-19 Patients - the “Gabrin sign”. **J. Am. Acad. Dermatol.**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.079>.
- 38 - CONTI, P. *et al.* Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. **J. Biol. Regul. Homeost Agents**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.23812-CONTI-E>.

3

As múltiplas vertentes da resposta imune na COVID-19

Bianca Magnelli Mangiavacchi
Livia Mattos Martins
Thaís Rigueti Brasil Borges

Considerações iniciais

Após a divulgação do primeiro caso da COVID-19 em dezembro de 2019, na província de Wuhan, na China, causada pelo vírus SARS-CoV-2, cientistas do mundo todo têm se esforçado para entender os mecanismos patológicos e imunológicos relacionados à infecção e evolução da doença. A ampla variedade de apresentações clínicas, desde sintomas graves, como a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), a indivíduos que apresentam sintomas leves ou ausência de sintomas intriga a comunidade médica e científica.

O SARS-CoV-2, direta ou indiretamente, pode modular a resposta imunológica do hospedeiro, promovendo um padrão hiper inflamatório caracterizado

por uma tempestade de citocinas. Este padrão de resposta altera a homeostasia pulmonar, gerando comprometimento local e sistêmico. Para o desenvolvimento de resposta imunológica protetiva contra o SARS-CoV-2 são necessários mecanismos celulares e humorais (TAY *et al.*, 2020).

Embora muitos estudos ainda sejam necessários e a imunopatologia na COVID-19 ainda não esteja completamente desvendada, apresentamos neste capítulo fatores relevantes relacionados à resposta imunológica e sua relação com a evolução da infecção por SARS-CoV-2 e o desenvolvimento da COVID-19. Para tanto, a metodologia empregada foi a pesquisa bibliográfica, de base qualitativa, de natureza descritiva do tipo revisão de literatura, sob o formato sistemático e a pesquisa documental.

A resposta imune na COVID-19

O primeiro passo na infecção é a ligação da proteína de pico trimérico viral chamada de “S” ou espícula, presente no envelope de SARS-CoV-2, a uma célula hospedeira através do seu receptor alvo, principalmente encontrado nas células epiteliais das vias aéreas, células epiteliais alveolares, células endoteliais vasculares e macrófagos no pulmão, que expressam o receptor alvo do hospedeiro, a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) (HAMMING *et al.*, 2004; JIA *et al.*, 2005; XU *et al.*, 2020). A infecção reduz a expressão de ACE2 nestas células e a perda da função pulmonar da ECA2 está associada ao quadro de lesão pulmonar aguda, sugerindo que a regulação negativa da ECA2 induzida pelo vírus pode ser importante para a patologia da doença (IMAI *et al.*, 2005; KUBA; IMAI; PENNINGER, 2006).

O sistema imune do hospedeiro detecta a infecção viral por meio de receptores específicos, capazes de reconhecer padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e padrões moleculares associados a danos (DAMPs). PAMPs e DAMPs são identificados por uma ampla gama de receptores celulares, dentre os receptores mais conhecidos da imunidade inata estão os *Toll Like Receptors* (TLRs) (AKIRA; UEMATSU; TAKEUCHI, 2006). A ativação de TLRs leva a produção de citocinas pró-inflamatórias como IFN- α , TNF- α , IL-12 e IL-6, bem como a indução de células TCD8⁺ citotóxica, células B de memória e produção de anticorpos (ZHU; MOHAN, 2010), fatores centrais para a formação da resposta imunológica na COVID-19, como será discutido no presente capítulo.

As células epiteliais do pulmão também expressam TLRs e outros receptores imunes inatos, produzindo citocinas inflamatórias que atuam como quimioatraentes para neutrófilos e linfócitos T em resposta a infecção por SARS-CoV-2 (BLANCO-MELO *et al.*, 2020). A infecção e consequente destruição de células pulmonares desencadeia o desenvolvimento de resposta imune local, recrutando macrófagos que respondem à infecção, liberam citocinas e ativam a resposta imune adaptativa com envolvimento de células T e B, bem como de anticorpos. Na maioria dos casos, esse processo é capaz de resolver a infecção (TAY *et al.*, 2020).

Blanco-Melo *et al.* relataram uma resposta moderada de interferon (IFN) à infecção por SARS-CoV-2 em células primárias e demonstraram que o IFN pode restringir eficientemente a replicação de SARS-CoV-2 *in vitro*. Estes dados sugerem que, diferentemente do SARS-CoV, o SARS-CoV-2 dispara uma resposta IFN que pode limitar a propagação viral.

Apesar de a resposta antiviral inata exercer importante função imunológica, uma resposta imune inata hiperativa pode contribuir para a patogênese da doença (MCKECHNIE; BLISH, 2020). Em alguns pacientes os sintomas pioram subitamente cerca de uma semana após o início dos sintomas, sugerindo que a patogênese grave da COVID-19 pode ser mediada por uma resposta imunológica desregulada. Nestes pacientes há um número reduzido de células T, B e NK em circulação e uma inclinação das células T CD8+ em direção a um fenótipo senescente. Além disso, células T CD4+, T CD8+ e as células NK, apresentam capacidade reduzida de produção de citocinas antivirais (MAZZONI *et al.*, 2020).

Diferente das células linfoides que estão em níveis reduzidos, há uma elevação nos níveis de neutrófilos e monócitos CD14+/CD16+ inflamatórios no sangue periférico de pacientes graves (CHEN *et al.*, 2020). Nestes pacientes também é encontrada uma população de macrófagos com fenótipo altamente inflamatório no lavado bronco alveolar (CHEN *et al.*, 2020; LIAO *et al.*, 2020). Desse modo, acredita-se que a produção de citocina pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α seja majoritariamente realizada por estes tipos celulares (GIAMARELLOS-BOURBOULIS *et al.*, 2020).

Vários estudos relataram uma associação entre progressão grave da COVID-19 e secreção desregulada de citocinas e outros mediadores pró-inflamatórios. Os níveis séricos de proteínas do complemento, por exemplo,

aumentam em pacientes graves com COVID-19 em comparação com casos leves e controles saudáveis (GAO *et al.*, 2020; ZHENG *et al.*, 2020).

Indivíduos severamente afetados também apresentam aumento nos níveis de IL-6, IL-2R, IFN- γ , IL1RA, IL-6, IL-8, TNF- α , G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A (GONG *et al.*, 2020; HUANG *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020). Os níveis de IL-6 e IL-2R nesses pacientes aumentam ao longo do tempo e são relativamente mais elevados em não sobreviventes do que em sobreviventes (ZHOU *et al.*, 2020). A “tempestade de citocinas” pode iniciar a sepse viral e provocar lesão pulmonar, o que leva a outras complicações incluindo pneumonite, síndrome respiratória aguda grave (SARS), insuficiência respiratória, choque, falência de órgãos e potencialmente morte (HUANG *et al.*, 2020). Os danos nas paredes arteriolares intersticiais pulmonares indicam que a resposta inflamatória é um papel importante ao longo do curso da doença, apesar do efeito patogênico do vírus (LI *et al.*, 2020).

Embora os pulmões sejam considerados o principal órgão alvo da SARS-CoV-2, o vírus pode afetar muitos outros órgãos, incluindo o coração e os vasos sanguíneos, os rins, o intestino e o cérebro, através de vários mecanismos (WADMAN *et al.*, 2020). Foi amplamente proposto que uma das maneiras pelas quais o vírus pode afetar criticamente esses órgãos é através da intensa reação inflamatória, enquanto outros mecanismos ainda precisam ser elucidados (ZABETAKIS *et al.*, 2020).

A presença de anticorpos específicos nos pulmões tem o potencial de proteger contra a infecção e prevenir a gravidade dos sintomas na COVID-19. A produção de anticorpos anti-SARS-Cov-2 foi detectada em alguns pacientes a partir do primeiro dia após o aparecimento dos sintomas. No entanto, a detecção de IgA e IgM ocorre, na maioria das vezes, a partir do quinto dia após a apresentação de sintomas, sendo considerados marcadores para a fase aguda da infecção, enquanto IgG aparece a partir do 14º dia após a infecção (GUO *et al.*, 2020).

Ni e colaboradores mostraram que o soro de pacientes infectados apresenta ação neutralizadora contra proteínas virais por pelo menos duas semanas após o desaparecimento dos sintomas (NI *et al.*, 2020). Embora os títulos de anticorpos neutralizantes em pacientes em recuperação variam de indivíduo para indivíduo (WU *et al.*, 2020), observou-se que, em um estudo com 175 pacientes em recuperação, 94% desenvolveram anticorpos neutralizantes

específicos (VAN DER HEIDE, 2020). Comparado com pacientes jovens, idosos e pacientes de meia idade apresentam títulos mais elevados de anticorpos neutralizantes (VAN DER HEIDE, 2020; WU *et al.*, 2020). Foi observado ainda que altos níveis de IgG estão associados à severidade da infecção por SARS-CoV-2 (ZHANG *et al.*, 2020).

Anticorpos neutralizantes apresentam um papel central na resposta imune contra vírus e seus níveis de produção são considerados padrão ouro na avaliação da eficácia de vacinas contra doenças virais tais como varíola, poliomielite e gripe (ZINKERNAGEL, 2003). E, ainda, a presença de anticorpos em plasma convalescente tem sido proposta como potencial terapia contra as infecções por SARS-CoV-2 (CHEN *et al.*, 2020).

A compreensão dos mecanismos imunológicos envolvidos na resposta ao SARS-COV-2 têm levantado novas hipóteses sobre os fatores que poderiam influenciar no percurso da infecção. Alguns trabalhos sugerem que a reatividade cruzada poderia explicar, em parte, por que existem pessoas com sintomas muito leves ou mesmo sem sintomas. Grifoni *et al.* (2020) detectaram células T CD4+ reativas à SARS-CoV-2 em indivíduos não expostos, sugerindo reconhecimento de células T reativas cruzadas entre coronavírus circulantes de “resfriado comum” e SARS-CoV-2. Ou *et al.* (2020) avaliaram a neutralização cruzada de SARS-CoV e SARS-CoV-2 usando soro convalescente de pacientes com SARS e COVID-19 e observaram uma atividade de neutralização cruzada moderada entre eles.

As células TCD4+ com fenótipo Th1 são induzidas pela maioria dos vírus, incluindo o SARS-CoV-2, ao produzir citocinas pró-inflamatórias podem coordenar a resposta imune e controlar a carga viral. Fatores como desnutrição, verminoses, deficiência de vitamina D são conhecidos por induzir imunidade Th2, que por sua vez poderiam diminuir a imunidade Th1 disponível (GUPTA, 2020). A não exposição a alguns antígenos poderia também comprometer esta resposta. De fato, a grande maioria da população idosa em países desenvolvidos como Itália ou EUA, devido à menor exposição a vários antígenos infecciosos, reduziu a imunidade Th1. O estoque de suas células T *naïves* também permanece no estado relativamente disfuncional relacionado à idade (OKADA *et al.*, 2010).

Algumas doenças não transmissíveis notavelmente trazem riscos significativos para infecção grave por SARS-Cov-2. A coexistência de doenças crônicas

como Diabetes mellitus, doenças pulmonares crônicas, doenças cardiovasculares, obesidade e várias outras podem intensificar ou agravar a patologia inflamatória na COVID-19 (WHO, 2020). Essas condições são caracterizadas pela inflamação sistêmica, que pode ser uma característica comum, afetando a resolutividade da infecção dos pacientes infectados pelo coronavírus (ZABETAKIS *et al.*, 2020).

Estes achados demonstram que a infecção por SARS-CoV-2 poderia ser imunomodulada por condições que contribuem com aumento ou diminuição do quadro inflamatório. O que poderia influenciar no percurso da infecção e na manifestação dos sintomas. Portanto, o entendimento dos fatores envolvidos na modulação imunológica durante a infecção por SARS-CoV-2 abre novas possibilidades terapêuticas na prevenção e tratamento de quadros graves.

Coinfecção, SARS-COV e a resposta imune

Para que consigam estabelecer um processo infeccioso, patógenos desenvolveram uma série de mecanismos capazes de evadir ou manipular a resposta imunológica de seu hospedeiro. A infecção por vírus, bactérias e protozoários intracelulares geralmente desencadeiam uma resposta tipo Th1, com a predominância de citocinas pró-inflamatórias, enquanto infecções por helmintos tendem a regular a resposta imunológica para um padrão anti-inflamatório (Th2) (ROMAGNANI, 1992). Como consequência, em humanos que apresentam infecções múltiplas a presença de um agente infeccioso pode influenciar diretamente o desenvolvimento da resposta imunológica a outro patógeno (MABBOTT, 2018).

Coinfecção por SARS-CoV-2 e vírus *Influenza* tem sido amplamente relatada (LANSBURY *et al.*, 2020). Alguns observaram que pacientes coinfectados não apresentaram características clínicas semelhantes aos pacientes infectados apenas por SARS-CoV-2 (CUADRADO-PAYÁN *et al.*, 2020; DING *et al.*, 2020; HUANG *et al.*, 2020; ZHENG *et al.*, 2020).

Wang e colaboradores mostraram que, em um coorte de 273 pacientes chineses, 55,3% estavam infectados por COVID-19 e os vírus *Influenza* A ou B. Os autores observaram que a coinfecção era mais comum em pacientes não graves (60,5%) quando comparado com pacientes graves (43,4%), e ainda pacientes coinfectados apresentaram uma taxa de letalidade menor quando comparados

à pacientes infectados apenas por SARS-CoV-2, apontando que a coinfeção com o vírus *Influenza* pode ser um fator protetivo contra SARS-CoV-2. Embora os mecanismos responsáveis pela proteção não estejam esclarecidos, os autores acreditam que, por apresentarem padrões de resposta imunológica semelhante, a resposta imunológica montada contra o vírus Influenza participe da proteção contra o SARS-CoV-2 (WANG *et al.*, 2020).

Em relação a coinfeções bacterianas e fúngicas, *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Haemophilus influenzae* foram as bactérias mais comumente encontradas em pacientes infectados por SARS-CoV-2 (LOUISE LANSBURY *et al.*, 2020). Foi observado ainda que a proporção de pacientes coinfectados por bactérias ou fungos ou vírus Epstein-Barr é maior entre indivíduos que apresentam sintomas graves de COVID-19 (ZHU *et al.*, 2020). No entanto, ainda não é claro a influência de infecção bacteriana para a evolução da infecção por SARS-CoV-2. Sabe-se, porém, que infecções bacterianas e fúngicas secundárias são comuns em pacientes com SARS e H1N1, o que leva a crer que estes grupos de patógenos também são importantes na infecção por SARS-CoV-2 (ZHOU *et al.*, 2020).

Em relação à coinfeção por protozoários destaca-se o caso da Malária, que assim como COVID-19, pode induzir uma tempestade de citocinas. Como na resposta ao SARS-CoV-2, a produção de citocinas deve ser altamente regulada em resposta à infecção por *Plasmodium sp.*, com um balanço entre citocinas pró- inflamatórias (TNF- α , IL-6, IL-12) e anti-inflamatórias (IL-4, IL-10), haja vista as manifestações severas da doença estão frequentemente associadas a uma resposta inflamatória excessiva (AKANMORI *et al.*, 2000). Estes dados sugerem que a coinfeção por SARS-CoV-2 e *Plasmodium sp.* podem resultar em manifestações clínicas severas.

Por outro lado, é importante ressaltar que o *Plasmodium sp.* é capaz de diminuir a produção de citocinas e o recrutamento de células inflamatórias nos pulmões (EDWARDS *et al.*, 2015), e apresenta um papel protetor contra o desenvolvimento de sintomas graves na infecção por *Influenza* (THOMPSON *et al.*, 2012). Nesse cenário, a coinfeção poderia apresentar um papel protetor ao desenvolvimento de casos graves de COVID-19, e simultaneamente diminuiria o controle sobre a replicação do vírus, aumentando a carga e potencial de transmissão viral (GUTMAN *et al.*, 2020). Outros protozoários parasitas como *Leishmania sp.* e *Trypanosoma cruzi*, que desencadeiam uma resposta tipicamente Th1 também poderiam estar implicados no agravamento da infecção

por SARS-CoV-2, por contribuírem para o aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias (ENGWERDA; NG; BUNN, 2014).

Por outro lado, a infecção por helmintos tende a promover a produção de citocinas anti-inflamatórias, bloquear a produção de quimiocinas pró-inflamatórias e direcionar a resposta imunológica para um padrão Th2 (HARRIS; LOKE, 2017), influenciando no curso da infecção por diversos agentes como *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium leprae*, bem como reduzindo a severidade em casos de Malária (GUTMAN *et al.*, 2020).

Nota-se, no entanto, que pacientes com sintomas graves apresentam um aumento na produção de citocinas anti-inflamatórias (HUANG *et al.*, 2020). Assim, embora o papel das citocinas anti-inflamatórias na evolução da infecção por SARS-CoV-2 ainda não está completamente esclarecido, a coinfeção com helmintos pode desempenhar um papel fundamental, especialmente em áreas altamente endêmicas, como é caso do Brasil.

Ssebambulidde *et al.* (2020) suscitaram mais hipóteses por trás dessa proteção. A primeira hipótese estaria diante a resposta imune do hospedeiro induzindo imunotolerância através da indução de células TCD4⁺ regulatórias e secreção de citocinas imunomoduladoras, com IL-10 e TGFβ, postulando, portanto, que a menor proporção de casos clínicos e mortes confirmadas pela COVID-19 em países com infecções parasitárias endêmicas, como na África, podem estar relacionadas a efeitos imunomoduladores, diminuindo a transmissão sustentada da doença (MAIZELS *et al.*, 2004). Com base nas diferenças no número de casos de COVID-19 entre países que apresentam quadros endêmicos e não endêmicos para algumas doenças, mecanismos imunomoduladores podem ser uma hipótese para a proteção populacional na COVID-19.

Deve-se ficar claro que a presença de coinfeções é a regra em situações naturais, principalmente em países em que infecções por vírus são afetadas por outros protozoários, helmintos, bactérias e vírus, enquanto infecções por helmintos são afetadas por protozoários, bactérias, vírus e outros helmintos. Em praticamente todas as combinações descritas na literatura mundial, um ou outro dos agentes concomitantes é afetado pela presença do outro e, em muitos casos, ambos são afetados.

Considerações finais

É possível uma forma de equilibrar a toxicidade imunológica proveniente da tempestade de citocinas pró-inflamatórias ou a imunossupressão presente em pacientes infectados com SARS-CoV-2? Para responder a essa pergunta se exige uma compreensão muito mais profunda dos quadros de evolução da resposta imune inata e adaptativa na infecção por SARS-CoV-2 com a possibilidade de avaliar os pacientes durante o curso da doença e suas apresentações clínicas distintas ou respostas imunes diferenciais.

Portanto, é de suma importância entender a fisiopatologia da doença e como a resposta imune ao patógeno afeta o organismo. Embora o sistema imunológico tenha um papel importante no combate ao SARS-CoV-2, paradoxalmente, também pode ser prejudicial. A maioria dos pacientes gravemente enfermos na UTI, que desenvolvem Síndrome respiratória aguda grave, apresenta altos níveis de citocinas inflamatórias em circulação. Considerando todos os dados relatados de observações e medições, parece que quando o sistema imunológico é severamente danificado e se torna ineficiente pelo quadro de linfopenia e baixas taxas de linfócitos TCD8+, ele tenta compensar desencadeando a síndrome respiratória, o que pode levar a complicações como SARS e falência de múltiplos órgãos.

A avaliação das respostas imunes anti-SARS-CoV-2 é particularmente importante no cenário de intervenções terapêuticas, tanto antivirais quanto imunologicamente direcionadas. Por exemplo, pacientes que respondem ao bloqueio da IL-6 apresentam uma melhora paralela na contagem de linfócitos, sugerindo que em alguns casos, a linfopenia associada à COVID-19 pode ser um produto da inflamação. A amostragem de pacientes infectados com SARS-CoV-2 com interrupção inerente ou iatrogênica da imunidade do hospedeiro pode ajudar a identificar reguladores específicos da resposta imune anti-SARS-CoV-2.

A idade, o sexo, a etnia, a genética do hospedeiro também podem influenciar na progressão da infecção. Torna-se importante compreender como essas interações ocorrem e como o desenvolvimento da resposta imunológica se dará. Outro fator a ser considerado na determinação do resultado de uma infecção é se a infecção estabelecida está ou não induzindo uma resposta Th1 ou Th2, e o paradigma Th1 / Th2 não é um conjunto rígido de regras (MAIZELS;

YAZDANBAKSHI, 2008), haja vista, pode haver alterações nos padrões de citocinas produzidas durante o curso da infecção. As coinfeções e a resposta imune, particularmente seu controle de citocinas, apresentam-se como novos achados que precisam ser mais bem avaliados para que assim possa-se analisar o que está acontecendo durante o curso das infecções, e nesse caso também nos quadros de coinfeção por SARS-Cov-2 e outros micro-organismos.

Referências

- AKIRA, Shizuo; UEMATSU, Satoshi; TAKEUCHI, Osamu. Pathogen recognition and innate immunity. **Cell**, v. 124, n. 4, p. 783-801, 2006.
- AKANMORI, B. D. *et al.* Distinct patterns of cytokine regulation in discrete clinical forms of *Plasmodium falciparum* malaria. **European cytokine network**, v. 11, n. 1, p. 113-8, 2000.
- BLANCO-MELO, Daniel *et al.* Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. **Cell**, 2020, 181(5):1036-1045.e9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.026.
- CHEN, Long *et al.* Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 4, p. 398-400, 2020.
- CUADRADO-PAYÁN, Elena *et al.* SARS-CoV-2 and influenza virus co-infection. **Lancet (London, England)**, v. 395, n. 10236, p. e84, 2020.
- DING, Qiang *et al.* The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. **Journal of Medical Virology**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.25781>.
- EDWARDS, Chelsea L. *et al.* Coinfection with blood-stage plasmodium promotes systemic type I interferon production during pneumovirus infection but impairs inflammation and viral control in the lung. **Clin. Vaccine Immunol.**, v. 22, n. 5, p. 477-483, 2015.
- ENGWERDA, Christian R.; NG, Susanna S.; BUNN, Patrick T. The regulation of CD4+ T cell responses during protozoan infections. **Frontiers in immunology**, v. 5, p. 498, 2014.
- GAO, Ting *et al.* Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2-mediated complement over-activation. **MedRxiv**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.29.20041962>.
- GIAMARELLOS-BOURBOULIS, Evangelos J. *et al.* Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. **Cell host & microbe**, 2020, v. 27, p. 992-1000.e3.
- GONG, J. *et al.* Correlation Analysis Between Disease Severity and Inflammation-related Parameters in Patients with COVID-19 Pneumonia. **MedRxiv**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.25.20025643>.
- GRIFONI, Alba *et al.* Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. **Cell**, 2020, 181(7):1489-1501.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.015.

- GUO, Li *et al.* Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (COVID-19). **Clinical Infectious Diseases**, 2020, v. 71, p. 778-785.
- GUPTA, Ajay. Is Immuno-modulation the Key to COVID-19 Pandemic? **Indian Journal of Orthopaedics**, v. 54, p. 394–397, 2020.
- GUTMAN, Julie R. *et al.* Malaria and Parasitic Neglected Tropical Diseases: Potential Syndemics with COVID-19? **The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 103, p. 572-577, 2020.
- HAMMING, Inge *et al.* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. **The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland**, v. 203, n. 2, p. 631-637, 2004.
- HARRIS, N. L.; LOKE, P. Recent advances in type-2-cell-mediated immunity: insights from helminth infection. **Immunity**, v. 47, n. 6, p. 1024-1036, 2017.
- HUANG, Chaolin *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 2020.
- IMAI, Yumiko *et al.* Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. **Nature**, v. 436, n. 7047, p. 112-116, 2005.
- JIA, Hong Peng *et al.* ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. **Journal of virology**, v. 79, n. 23, p. 14614-14621, 2005.
- KUBA, Keiji; IMAI, Yumiko; PENNINGER, Josef M. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. **Current opinion in pharmacology**, v. 6, n. 3, p. 271-276, 2006.
- LANSBURY, Louise *et al.* Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Infection**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>.
- LI, G. *et al.* Coronavirus infections and immune responses. **J. Med. Virol.**, v. 92(4), p. 424-432, 2020.
- LIAO, Minfeng *et al.* The landscape of lung bronchoalveolar immune cells in COVID-19 revealed by single-cell RNA sequencing. **MedRxiv**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.23.20026690>.
- LIU, J. *et al.* Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. **EBioMedicine**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.16.20023671>.
- MABBOTT, Neil A. The influence of parasite infections on host immunity to co-infection with other pathogens. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 2579, 2018.
- MAIZELS, Rick M. *et al.* Helminth parasites—masters of regulation. **Immunological reviews**, v. 201, n. 1, p. 89-116, 2004.
- MAIZELS, R.; YAZDANBAKSHI, Maria. T-cell regulation in helminth parasite infections: implications for inflammatory diseases. **Chem. Immunol. Allergy**, Basel, Karger, 2008, v. 94, pp. 112-123.
- MAZZONI, Alessio *et al.* Impaired immune cell cytotoxicity in severe COVID-19 is IL-6 dependent. **The Journal of Clinical Investigation**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI138554>.

- MCKECHNIE, J. L.; BLISH, C. A. The Innate Immune System: Fighting on the Front Lines or Fanning the Flames of COVID-19? **Cell Host & Microbe**, v. 27, p. 863-869, 2020.
- NI, Ling *et al.* Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. **Immunity**, v. 52, p. 971-977.e3, 2020.
- OU, Xiuyuan *et al.* Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. **Nature communications**, v. 11, n. 1, p. 1-12, 2020.
- OKADA, Hea *et al.* The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 160, n. 1, p. 1-9, 2010.
- ROMAGNANI, Sergio. Induction of TH1 and TH2 responses: a key role for the 'natural immune response? **Immunology today**, v. 13, n. 10, p. 379-381, 1992.
- SSEBAMBULIDDE, Kenneth *et al.* Parasites and their protection against COVID-19-Ecology or Immunology? **medRxiv**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.05.11.20098053>.
- TAY, Matthew Zirui *et al.* The trinity of COVID-19: immunity, inflammation, and intervention. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, p. 363-374, 2020.
- THOMPSON, Mark G. *et al.* Influenza and malaria coinfection among young children in western Kenya, 2009-2011. **The Journal of infectious diseases**, v. 206, n. 11, p. 1674-1684, 2012.
- VAN DER HEIDE, Verena. Neutralizing antibody response in mild COVID-19. **Nature reviews Immunology**, v. 20, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038%2Fas41577-020-0325-2>.
- WADMAN, M. *et al.* A rampage through the body. **Science**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.368.6489.356>.
- WANG, Ge *et al.* **Is Co-Infection with Influenza Virus a Protective Factor of COVID-19?** 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3576904>.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. **COVID-19 and NCDs**. Disponível em: <https://www.who.int/internalpublications-detail/COVID-19-and-ncds>. Acesso em: 15 jun. 2020.
- WU, Fan *et al.* **Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications**. 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3566211>.
- XU, Hao *et al.* High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. **International Journal of Oral Science**, v. 12, n. 1, p. 1-5, 2020.
- ZABETAKIS, Ioannis *et al.* COVID-19: The Inflammation Link and the Role of Nutrition in Potential Mitigation. **Nutrients**, v. 12, n. 5, p. 1466, 2020b.
- ZHANG, Bicheng *et al.* Immune phenotyping based on neutrophil-to-lymphocyte ratio and IgG predicts disease severity and outcome for patients with COVID-19. **medRxiv**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.12.20035048>.
- ZHENG, Xin *et al.* Co-infection of SARS-CoV-2 and Influenza virus in Early Stage of the COVID-19 Epidemic in Wuhan, China. **The Journal of Infection**, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.041>.
- ZHOU, Pengcheng *et al.* Bacterial and fungal infections in COVID-19 patients: A matter of concern. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, p. 1-2, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1017%2Fice.2020.156>.

ZHU, Jiankun; MOHAN, Chandra. Toll-like receptor signaling pathways—therapeutic opportunities. **Mediators of inflammation**, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1155/2010/781235>.

ZHU, Xiaojuan *et al.* Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. **Virus Research**, v. 285, 2020. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.virusres.2020.198005>.

ZINKERNAGEL, Rolf M. On natural and artificial vaccinations. **Annual review of immunology**, v. 21, n. 1, p. 515-546, 2003.

Atuação do médico e do enfermeiro da Atenção Primária à Saúde no contexto da COVID-19 no Brasil

Carmen Cardilo Lima

Jaylla Fernanda Ferreira Oliveira Raeli

Gersana Tatagiba Rodrigues Zambrotti

Considerações iniciais

Na maioria dos países desenvolvidos, o sistema de saúde conta com uma Atenção Primária forte e consolidada. Considerado um dos maiores sistemas de saúde universal, apoiado em extensa rede de Atenção Primária à Saúde, o Brasil constrói, ao longo dos 30 anos de implementação do Sistema Único de Saúde, um desenho de arranjos organizacionais de serviços de saúde que viabilizam um rápido e consistente crescimento da cobertura de Atenção Primária à Saúde. Mesmo vivenciando problemas crônicos de gestão e financiamento tem alcançado resultados favoráveis, com destaque em âmbito internacional (MASSUDA, 2020; SARTI, 2020).

O SUS é considerado como um dos maiores e melhores sistemas de saúde pública no mundo. Foi instituído, após promulgação da Constituição da República Federativa do Brasil de 1988, com o objetivo de oferecer a todo cidadão brasileiro acesso integral, universal e gratuito a serviços de saúde (PINHEIRO *et al.*, 2019).

De acordo com Sousa e Fernandes (2019), a Atenção Primária é considerada a porta de entrada para o acesso à saúde, com baixos custos para os entes federativos e maiores resolutividades à população atendida. O cuidado longitudinal aos usuários demonstra a aproximação da população com o sistema de saúde e valorização da prática de saúde integrativa.

Segundo Peruzzo *et al* (2018), a atuação da equipe em relação à coordenação do cuidado prioriza o trabalho multiprofissional, afastando a cultura da sociedade extremamente médico centrada. A divisão da função do médico com o enfermeiro se mostra essencial e demonstra aumento da resolutividade no cuidado. Vale ressaltar que, em outros países, o enfermeiro é conhecido como *nurse practitioner*, onde une as funções administrativas com a clínica específica do enfermeiro, além de atendimentos e manejo de casos que chegam à Atenção Primária.

O Sistema Único de Saúde abrange desde o simples atendimento ambulatorial até o transplante de órgãos, garantindo acesso integral, universal e gratuito para toda a população do país. Amparado por um conceito ampliado de saúde, o SUS foi criado, para ser o sistema de saúde dos mais de 180 milhões de brasileiros. O Sistema Único de Saúde (SUS) foi o resultado de uma luta que perdurou anos, o chamado “Movimento Sanitário”, o qual almejava a mudança do modelo assistencial vigente, para um modelo que valorizasse a participação e o controle social, tendo como marco a VIII Conferência Nacional de Saúde (COSTA, 2009).

O SUS tem a finalidade de promover a assistência a todos os cidadãos, de forma democrática, igualitária e acessível. Com a sua implantação, em 1990, surge um novo conceito de saúde, onde a preocupação não se dá somente com a mudança do modelo médico assistencial. Esse novo conceito possui uma definição mais ampla, a qual considera a moradia, a alimentação, o emprego, a educação e o lazer como fatores condicionantes da saúde (BRASIL, 2009).

O SUS vem se aperfeiçoando para conseguir gerar uma assistência plena para seus usuários, de forma que possa atender a todos os seus princípios e

diretrizes, sendo eles: universalidade, integralidade, equidade, descentralização, regionalização e participação social. A universalidade garante aos indivíduos o acesso a todos os serviços públicos de saúde. A equidade procura atender cada um de acordo com sua necessidade. A integralidade olha de forma holística o indivíduo, ou seja, procura atender todas as suas necessidades e não apenas parte delas (BRASIL, 2009).

Em 1994, foi criado, pelo Ministério da Saúde, o Programa Saúde da Família (ESF). Este modelo teve o objetivo de transformar a atenção à saúde no Brasil na busca de provocar reflexões e mudanças nas instituições, nos padrões de pensamento e comportamento dos profissionais e cidadãos brasileiros.

Segundo o Ministério da Saúde (2000), a Estratégia Saúde da Família está inserida num contexto de decisão política e institucional de fortalecimento da Atenção Básica, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Considerada como estratégia estruturante dos sistemas municipais de saúde, a Estratégia Saúde da Família tem demonstrado potencial para provocar um importante movimento de reordenação do modelo vigente de atenção. Suas diretrizes apontam para uma nova dinâmica na forma de organização dos serviços e ações de saúde, possibilitando maior racionalidade na utilização dos níveis de mais complexidade assistencial e resultados favoráveis nos indicadores de saúde da população assistida.

A ESF valoriza os princípios de territorialidade, vinculação com a população, garantia de integralidade na atenção, trabalho em equipe com enfoque multidisciplinar e ênfase na promoção da saúde, ressaltando que, o foco principal, é a atenção à família, considerando meio ambiente e estilo de vida. Esta proposta objetiva substituir o tradicional modelo sanitário brasileiro, médico, curativo e individual que tem no uso de medicamentos a solução de todo e qualquer problema de saúde (COSTA, 2009).

O presente capítulo tem como objetivo estimular uma reflexão, uma linha de raciocínio sobre a Estratégia de Saúde de Família no contexto da abordagem do paciente suspeito ou portador de COVID 19 e os desafios que a pandemia pode causar no Sistema Único de Saúde.

Material e métodos

Este trabalho foi uma revisão bibliográfica realizada através de livros técnicos, periódicos e artigos, bem como meio eletrônico (PubMed, Lilacs, Scielo, Medline).

Resultados e discussão

Atuação do médico

O médico de família e comunidade ao se organizar para cuidar da população de sua abrangência, requer habilidade para avaliar, conhecimento e capacidade para examinar a eficácia do cuidado prestado às pessoas, aptidão para planejar e programar políticas capazes de melhorar a saúde das pessoas e responsabilidade ao recomendar e defender políticas públicas de promoção da saúde para as pessoas e a comunidade, tornando sua missão eficaz e salutar no contexto da Saúde Pública e Atenção Primária (GUSSO; LOPES; DIAS, 2019).

No Brasil, o direito à saúde se consolidou somente a partir da Constituição da República de 1988. A partir dessas diretrizes, as Leis nº 8.080 e nº 8.142, ambas no ano de 1990, instituíram o Sistema Único de Saúde (SUS), bem como a participação da comunidade em sua gestão e transferências intergovernamentais de recursos financeiros na área. Dentre os direitos constitucionais adquiridos pelo povo brasileiro, através da Carta Magna, há de se considerar, com o devido lugar de destaque, a Saúde como direito de todos e dever do Estado (CARVALHO, 2013).

A Saúde Pública possui o compromisso de promover saúde através da compreensão de todas as áreas que envolvem o ser, dentre elas suas individualidades e particularidades. Porém, o que se observa é um desafio para atingir a eficiência da equidade em meio à austeridade das políticas públicas vigentes (PINHEIRO *et al.*, 2019).

A Medicina não é ciência puramente exata ou que lida com “máquinas” que devem se comportar como deseja o “mecânico”. Fazer isso é correr o risco de uma prática iatrogênica (VALLADÃO JÚNIOR, 2017).

O cenário brasileiro reforça a necessidade de se formar profissionais preparados e capacitados para atuarem nas redes públicas de saúde, considerando que estes devem ter amplo conhecimento sobre as complexidades do sistema e antecipação dos desafios atuais e futuros, e então desenvolver adequadamente a promoção de saúde. Em contrapartida, o atual sistema de saúde do Brasil, de caráter universal, vive um momento de intensos avanços como a garantia da assistência e tratamento para a saúde individual e coletiva (SOUSA, 2019).

As esferas de governo, diante do enfrentamento da pandemia do COVID 19, têm como objetivo sistematizar as ações e os procedimentos sob a responsabilidade da esfera federal, de modo a apoiar em caráter complementar as ações dos estados e municípios (BRASIL, 2020).

Em se tratando de um serviço de APS de qualidade, o acesso deve ser o mais ampliado possível. Médicos têm o dever de: entender a história dos fatores envolvidos; identificar indivíduos com alta vulnerabilidade, alto risco e pouca autonomia, fazendo a vigilância do cuidado e facilitando seu contato com o serviço de modo a promover equidade.

Em seu estudo, Sutter *et al.* (2020) referem que, o momento atual de pandemia, permitiu ao profissional médico o poder de se adaptar, evoluir e prosperar. Uma vez que a crise colocou a medicina de família em uma posição central no sistema de saúde, mesmo sendo um País com um sistema tradicionalmente hospitalocêntrico, evidencia-se como um de seus pontos fortes, poderem os pacientes contar com o médico da família para obter informações, conselhos, segurança e encaminhamento. Enquanto para a medicina hospitalar, os médicos da ESF devem desempenhar papel relevante na pesquisa da COVID-19 com registro cuidadoso de todos os pacientes assistidos com COVID-19, inclusive os falecidos, pacientes com sintomas e que não realizaram testes virológico, bem como aqueles que testaram positivo para o novo coronavírus (SARS-Cov-2), e que, em sua maioria não foram hospitalizados. Porém, foram orientados e se mantiveram em casa durante a recuperação. Isso é essencial para obter dados confiáveis sobre a prevalência pontual ‘verdadeira’, incidência cumulativa e mortalidade de COVID-19 (SUTTER, 2020).

O médico de família tem características peculiares, dentre todas, o acolhimento ao paciente tem relativa expressividade. No entanto, o momento vivido com a pandemia impõe medidas de afastamento que vão de encontro à verdadeira essência da Medicina da Família. Tal fato favorece o surgimento de

novas formas de estresse vivenciadas pelos profissionais médicos, que necessitam saber lidar com este novo cenário de trabalho. Em algumas situações a medicina do “toque”, do exame físico, foi substituída pela medicina na qual o atendimento ocorre virtualmente, sem que haja a presença do médico e do paciente, causando um distanciamento, parecendo não condizer com a profissão em que a relação do médico com o paciente é fundamental.

Atuação do enfermeiro

A Atenção Primária à Saúde (APS) tem o intuito de contribuir para o alcance dos melhores resultados nas condições de saúde de diferentes populações. A Organização Mundial da Saúde (OMS) orienta seu fortalecimento em todos os países como principal estratégia de reorganização dos sistemas de saúde para superação das desigualdades no acesso, redução de custos e alcance de resultados nas políticas de saúde no mundo (ENGSTROM, 2016).

No Brasil, a APS é colocada como ponto de partida para a reorganização do Sistema Único de Saúde (SUS) e, segundo o Ministério da Saúde (MS), caracteriza-se por “um conjunto de ações de saúde que se orientam pelos princípios da universalidade, acessibilidade, coordenação do cuidado, vínculo e continuidade, integralidade, responsabilização, humanização, equidade e participação social” (VENANCIO, 2016).

Estratégia Saúde da Família (ESF) teve início em meados de 1993 e foi regulamentada em 1994 pelo MS, com a finalidade de modificar a forma tradicional de prestação de assistência à saúde. Assim, o foco de atenção deixou de ser centrado exclusivamente no indivíduo e na doença, passando para o coletivo, de acordo com as demandas e necessidades do indivíduo e sua família (ANDRADE, 2016).

A presença do enfermeiro na ESF tem se mostrado fundamental para a expansão e consolidação dessa estratégia e na reorganização do modelo de atenção à saúde no Brasil. Isso porque esse profissional possui atribuições de várias naturezas que, no seu conjunto, contemplam desde a organização das atividades da ESF, o funcionamento do centro de saúde, até a assistência direta ao indivíduo, família e comunidade (CAÇADOR, 2015). Sendo assim, a enfermagem passou a ser um campo de atuação importante, possibilitando maior autonomia profissional, bem como maior visibilidade ao seu trabalho (SILVA, 2015).

Na ESF, o MS aponta como atribuição mínima específica do enfermeiro a assistência integral aos indivíduos e famílias em todas as fases de desenvolvimento humano, desempenhando atividades de natureza educativa, assistencial e administrativa, contribuindo de forma significativa para a resolutividade nos diferentes níveis de atenção à população (CAÇADOR, 2015; SILVA, 2015).

Atenção Primária no combate à COVID-19

Considerada um importante apoio em situações emergenciais, a Atenção Primária à Saúde (APS), desempenha papel relevante nos momentos de epidemia, visto ser o primeiro acesso da população ao serviço de saúde, assumindo, assim, um caráter fundamental na resposta à comorbidade em questão. Desde o acolhimento até a abordagem resolutiva, promove o alcance da longitudinalidade e coordenação do cuidado. Sua importância ganhou destaque nos últimos anos, nos períodos de epidemia de dengue, Zika, febre amarela, Chikungunya e atualmente na COVID-19.

Segundo Sarti *et al.* (2020), a essência da Atenção Primária, está diretamente relacionada ao conhecimento do território, acesso, vínculo entre o usuário e a equipe de saúde, integralidade da assistência e monitoramento das famílias vulneráveis. O acompanhamento dos casos suspeitos e leves, torna-se parte fundamental da estratégia tanto para a contenção da pandemia, quanto para o não agravamento das pessoas com a COVID-19. Vale ressaltar que problemas vindos do isolamento social, insuficiência na vida social e financeira, podem gerar consequências à população em geral, como problemas mentais, utilização de substâncias como álcool e drogas, violência doméstica e problemas familiares (SARTI, 2020).

Massuda (2020) afirma que a descentralização de recursos federais para municípios, paralela à implementação da Estratégia Saúde da Família (ESF), foram decisivos para a expansão da APS no Brasil. Entretanto, a grande heterogeneidade que envolve os 5.570 municípios brasileiros torna-se o grande desafio que envolve o SUS e a APS, limitando o desempenho de suas funções essenciais, enquanto Atenção Primária.

É importante ressaltar que, para a garantia de um atendimento de excelência ao nível da Atenção Primária, em um cenário de enfrentamento da pandemia,

são necessários planejamento, reorganização dos serviços, alocação de recursos financeiros e estratégias de ações específicas como: profissionais de saúde capacitados; testes diagnósticos em número capaz de atender à demanda; estrutura para solicitação de exames complementares; espaço físico adequado para acolher possíveis casos suspeitos; estoque de medicamentos; fluxos e protocolos bem definidos, como os já desenvolvidos e em constante atualização pelo Ministério da Saúde. E mais: a organização do processo de trabalho capaz de articular de forma satisfatória as metodologias de acesso ao serviço e assistência de modo a permitir o fortalecimento do cuidado prestado.

Nesse contexto, Sarti *et al.* (2020) ressaltam ainda, a potencialidade da APS na redução das iniquidades em saúde, reforçando a necessidade de seu fortalecimento e estruturação como resposta do setor saúde à epidemia, devido à sua capacidade em alcançar grandes parcelas populacionais exposta aos riscos, em função das condições de vida (SARTI, 2020).

Segundo o Protocolo de Manejo Clínico do COVID-19 na APS criado pelo MS, é imprescindível que os serviços de Atenção Primária trabalhem com abordagem sindrômica devido à transmissão comunitária da COVID 19. Logo, fica definida abordagem clínica da Síndrome Gripal, independente do agente etiológico. Em casos considerados leves a APS deve assumir caráter resolutivo e deve ser capaz de identificar precocemente casos graves, com intervenção oportuna e encaminhamento aos centros de referência. Com participação de toda equipe, o cuidado continuado deve ser realizado em todos os indivíduos suspeitos e portadores, com o objetivo de monitoramento dos casos e identificação precoce de complicações.

Considerações finais

O estudo apresentou relevância dada a magnitude da capilarização da Atenção Primária à Saúde em território nacional, além da conscientização do poder de alcance da população vulnerável e atuação na contenção da cadeia de transmissão da doença.

O desafio futuro é a idealização de um modelo de sistema de saúde e social capaz de promover saúde em um cenário pós-pandemia, pautado na estruturação e fortalecimento como uma das principais respostas do setor da saúde ao momento atual.

No contexto geral, a pandemia trará grandes mudanças em todos os setores, especialmente no campo da medicina voltada para os cuidados primários. Logo, é de relevante importância que todos os serviços unam forças para que os dados obtidos, no decorrer da pandemia, tragam respostas capazes de elucidar o caminho da ciência e da saúde.

Referências

- A implantação da Unidade de Saúde da Família.** Milton Menezes da Costa Neto (Org.). Brasília: Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde, Departamento de Atenção Básica, 2000.
- ANDRADE, Rebecca Soares de *et al.* Processo de Trabalho em Unidade de Saúde da Família e a Educação Permanente. **Trab. educ. saúde**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 2, p. 505-521, ago. 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1981-77462016000200505&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 15 jun. 2020.
- BRASIL. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. **As Conferências Nacionais de Saúde: evolução e perspectivas.** Brasília: CONASS, 2009.
- BRASIL. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. **Protocolo de manejo clínico do coronavírus (COVID-19) na atenção primária à saúde.** Versão 8. Brasília – DF, abril de 2020.
- CAÇADOR, B. S. *et al.* Ser enfermeiro na estratégia de saúde da família: desafios e possibilidades. **Reme: Rev. Min. Enferm.**, v. 19, n. 3, p. 612-619, jul./set. 2015. Disponível em: <https://www.reme.org.br/artigo/detalhes/1027>. Acesso em: 15 jun. 2020.
- CARVALHO, Gilson. A saúde pública no Brasil. **Estud. av.**, São Paulo, v. 27, n. 78, p. 7-26, 2013. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103. Acesso em: 15 jun. 2020.
- COSTA, Glaucete Dias da *et al.* Saúde da família: desafios no processo de reorientação do modelo assistencial. **Rev. bras. enferm.**, Brasília, v. 62, n. 1, p. 113-118, Fev. 2009. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672009000100017&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 15 jun. 2020.
- ENGSTROM, Elyne Montenegro; MOTTA, José Inácio; VENANCIO, Sandra Aparecida. A formação de profissionais na pós-graduação em saúde pública e atenção primária à saúde no município do Rio de Janeiro, Brasil. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 5, p. 1461-1470, May 2016. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232016000501461&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 8 set. 2020.
- GUSSO, G.; LOPES, J. M. C.; DIAS, L. C. **Tratado de medicina de família e comunidade: princípios, formação e prática (recurso eletrônico).** 2. ed. v. 2. Porto Alegre: Artmed, 2019.
- MASSUDA, Adriano. Mudanças no financiamento da Atenção Primária à Saúde no Sistema de Saúde Brasileiro: avanço ou retrocesso?. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 25, n. 4, p. 1181-1188, abr. 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?>. Acesso em: 22 mai. 2020.

- PERUZZO, Hellen Emília *et al.* . Os desafios de se trabalhar em equipe na estratégia saúde da família. **Esc. Anna Nery**, Rio de Janeiro , v. 22, n. 4, e20170372, 2018. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-81452018000400205&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 09 Sept. 2020.
- PINHEIRO, W. R.; BEZERRA, S. H. C.; ARAUJO, I. de S.; MACEDO, T. E. F. Desafios para a promoção da equidade no Sistema Único De Saúde: Revisão Sistemática. Id on-line. **Rev. Mult. Psic.** Out, 2019, v. 13, n. 47, p. 49-62. Disponível em: <http://idonline.emnuvens.com.br/id>.
- SARTI, Thiago Dias *et al.* Qual o papel da Atenção Primária à Saúde diante da pandemia provocada pela COVID-19?. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 29, n. 2, e2020166, 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci>. Acesso em: 22 mai. 2020.
- SILVA, Kelly Maciel; SANTOS, Silvia Maria Azevedo dos. O processo de enfermagem na estratégia de saúde da família e o cuidado ao idoso. **Texto contexto - Enferm.**, Florianópolis, v. 24, n. 1, p. 105-111, mar. 2015. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072015000100105&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 15 jun. 2020.
- SOUSA, C.; FENANDES, V. C. Aspectos históricos da saúde pública no Brasil: uma revisão integrativa. **JMPHC Journal of Management & Primary Health Care**, v. 12, 31 Jan. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.14295/jmphc.v12i00.579>. Acesso em: 15 jun. 2020.
- SUTTER, An de LIOR, C.; MAIER, M.; MALLEEN, C.; TATSIONI, A.; VAN WEERT, H.; WINDAK, A.; STOFFERS, J. Family medicine in times of 'COVID-19': A generalists' voice, **European Journal of General Practice**, 26:1, 58-60, April, 2020.
- VALLADÃO JÚNIOR, J. B. R.; GUSSO, G.; OLMOS, R. D. **Medicina de Família e Comunidade**. 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2017.

5

Fatores genéticos e epigenéticos relacionados à COVID-19

Claudia Caixeta Franco Andrade Coléte
Livia Mattos Martins
Paula Magnelli Mangiavacchi

Considerações iniciais

A COVID-19, doença causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2, Síndrome Respiratória Aguda Grave – Coronavírus-2), gerou uma pandemia que tem levado a uma crise global nos sistemas de saúde. Fatores como a alta taxa de transmissão e a diferença na gravidade dos sintomas sugerem que possam existir fatores genéticos que estejam relacionados com a susceptibilidade ao SARS-CoV-2 (POLLITT *et al.*, 2020).

A susceptibilidade a doenças infectocontagiosas tem sido relacionada a três fatores fundamentais: o *background* genético do hospedeiro, a virulência do patógeno e os fatores ambientais (LACOMA *et al.*, 2019). Existem relatos

de possíveis diferenças nessa susceptibilidade, em relação a fatores genéticos, imunogenéticos e epigenéticos, em diversas populações (ASGARI *et al.*, 2017; ASSELTA *et al.*, 2020; CAO *et al.*, 2020; HUSSAIN *et al.*, 2020; VAVOUGIOS, 2020). Desse modo, neste capítulo pretendemos abordar como fatores genéticos, imunogenéticos e epigenéticos podem influenciar no curso da infecção por COVID-19 e suas possíveis implicações no prognóstico da doença.

Fatores genéticos e imunogenéticos e suas implicações na infecção por COVID-19

Alguns dos genes que têm sido avaliados em relação à possível influência na diversidade de sintomas da COVID-19 são os genes que estão envolvidos com a interação vírus/célula hospedeira e com a resposta imune. Além disso, existem relatos de associação da susceptibilidade ao SARS-CoV-2 e alterações epigenéticas. Os genes *ACE2* e *TMPRSS2* codificam o receptor celular ACE2 e a protease serino transmembrana 2, respectivamente. A dinâmica da invasão das células hospedeiras está relacionada com eles (POLLITT *et al.*, 2020) e pode ser resumida em três etapas: interação da proteína S viral com o receptor ACE2 da célula hospedeira; ativação da proteína S pela serino-protease transmembrânica 2; e fusão da membrana do vírus com a da célula hospedeira (HOFFMANN *et al.*, 2020).

O *ACE2* é um gene codificador de uma glicoproteína da superfície celular que atua como um receptor de membrana que participa da regulação da pressão sanguínea pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (DEVAUX; ROLAIN; RAOULT, 2020; FU *et al.*, 2020). Esse receptor de membrana é conhecido pelo mesmo nome do seu gene – ACE2 – e está presente em diversos órgãos, não apenas no pulmão: rins, mama, testículo, órgãos do sistema cardiovascular e gastrointestinal (FU *et al.*, 2020) e tem sido relacionado com doenças cardíacas, hipertensão e diabetes. Dessa forma, a presença do receptor ACE2 em diversos órgãos está ligada a alguns casos de falência múltipla dos órgãos como também ao desfecho de casos mais severos (POLLITT, *et al.*, 2020). Além disso, existem relatos de que o gene *ACE2* é mais expresso nas populações asiáticas e em homens (SUN *et al.*, 2020). Isso vai ao encontro do que tem sido relatado pelos resultados clínicos, em que a maior quantidade de casos severos de COVID-19 ocorre em homens (POLLITT *et al.*, 2020).

Ainda é possível que mutações no gene *ACE2* e alterações na sua expressão estejam relacionadas às consequências da COVID-19 por interferirem no controle da pressão sanguínea, por meio do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), além de aumentar o dano ao pulmão e ao coração por causa de estresse oxidativo (DEVAUX; ROLAIN; RAOULT, 2020).

Uma análise em banco de dados (sequenciamento de DNA) disponíveis online mostrou que o gene da *ACE2* possui 32 loci de mutação de ponto (SNP, *Single Nucleotide Polymorphism*) de regiões codificantes (éxons) que podem interferir na forma ou na função do receptor de membrana *ACE2* (CAO *et al.*, 2020). Entre as populações analisadas, não foram encontradas diferenças nas possíveis regiões de interação entre o receptor *ACE2* e a proteína S viral que haviam sido relatadas anteriormente por Li e colaboradores (2005). Além disso, foi descrita a frequência alélica em diferentes populações, para sete mutações encontradas: duas delas estão presentes, praticamente, apenas em chineses; e outra, em chineses e em uma pequena proporção de asiáticos. Outras duas mutações têm maior proporção na população africana. Além dessas, foram citadas, ainda, duas mutações que estão mais uniformemente distribuídas entre as populações analisadas. Dentre essas sete, apenas uma foi encontrada em populações ameríndias (América do Sul). Mediante tais análises, não foi possível relacionar a variabilidade do gene *ACE2* com a susceptibilidade ao SARS-CoV-2 (CAO *et al.*, 2020).

É importante ressaltar que os dados relatados acima foram obtidos de bancos online, e que países que investem mais em sequenciamento de DNA populacional estão mais bem representados nessas análises. Dessa forma, os pesquisadores evidenciam que, como essas mutações possuem baixa frequência, são necessárias mais amostras, para que seja possível identificar a presença de mais variantes em todos os continentes. Outra possibilidade é de que elas estejam sob uma seleção natural neutra (HUSSAIN *et al.*, 2020) e, por isso, acabam não sendo relacionadas com a susceptibilidade.

No entanto, outros alelos do gene *ACE2*, também provenientes de SNP (rs73635825 e rs143936283), podem ser possíveis candidatos a gerar diversidade na susceptibilidade ao SARS-CoV-2. Além disso, podem até levar a melhores prognósticos nos pacientes que os possuem (HUSSAIN *et al.*, 2020).

Outro grupo de pesquisadores brasileiros (PINTO *et al.*, 2020) realizou uma busca pelas ferramentas de bioinformática, analisando o transcriptoma

de pacientes de diversos países com doenças crônicas (hipertensão, diabetes tipo 1, doenças cardiovasculares, doenças pulmonares, insuficiência renal crônica, câncer de pulmão e tabagismo). Foi identificado que, nesses indivíduos, o gene *ACE2* está mais expresso, dessa forma possuem maior quantidade de receptor celular *ACE2* nos pulmões, o que traz um alerta relacionado com a hipótese de que, quanto mais *ACE2* existir nas células, maior a chance de as pessoas desenvolverem um quadro grave de COVID-19. No entanto, ainda são necessários estudos laboratoriais para a confirmação dessa hipótese.

Outro gene que tem sido muito investigado nesse contexto é o *TMPRSS2*. Ele é mais expresso em homens e está relacionado com o câncer de próstata. Suas variações alélicas podem ter algum impacto na infecção pelo SARS-CoV-2 (ASSELTA *et al.*, 2020). Existe uma variante exônica (p.Val160Met) para esse gene e dois haplótipos (formados por SNP) que apresentaram frequências diferentes entre europeus (italianos) e asiáticos (leste da Ásia). O primeiro haplótipo (SNPs rs463727, rs34624090, rs55964536, rs734056, rs4290734, rs34783969, rs11702475, rs35899679 e rs35041537) foi mais frequente nos italianos e ausente nos asiáticos. A expressão da variante do gene *TMPRSS2* (p.Val160Met) com esse haplótipo pode ser regulada por uma via específica de hormônios andrógenos, o que levanta a hipótese de relação da severidade da COVID-19 com o sexo do paciente. O segundo haplótipo é caracterizado por apenas três SNPs (rs2070788, rs9974589, rs7364083) e apresenta frequência maior nos europeus, em relação aos asiáticos. Além disso, os autores relacionam tal haplótipo com altos níveis de expressão do *TMPRSS2*. Uma vez que o produto do gene participa de uma das etapas de infecção pelo SARS-CoV-2, ter sua expressão aumentada está diretamente relacionado com a possibilidade de apresentar maior susceptibilidade. Além disso, o segundo haplótipo já foi relacionado com o aumento da susceptibilidade ao vírus influenza (H1N1), e, conseqüentemente, é possível inferir que ele pode estar também relacionado com a maior susceptibilidade dos italianos e demais europeus em relação aos Asiáticos (ASSELTA *et al.*, 2020).

O *ACE2* e o *TMPRSS2* foram genes abordados no início dos estudos de correlação com a susceptibilidade da COVID-19. Sabe-se que o gene *ACE2* é muito expresso nos alvéolos pulmonares, e esse é o local onde também se encontra alta expressão do gene *ApoE* (KUO *et al.*, 2020). O gene *ApoE* está relacionado com a ocorrência de demência. O alelo *ApoE e4*, em homozigose, está associado com o aumento do risco de Alzheimer em 14 vezes, nas populações

com ancestralidade europeia (caucasianos). Além dessas relações, o alelo *ApoE e4* tem influência na função de glicoproteínas (dentre elas a ACE2) e pode, também, afetar a resposta inflamatória pelos macrófagos.

Ainda em relação ao *ApoE*, foi encontrada uma maior associação do genótipo com alelo *e4*, em homozigose (*e4e4*), com casos positivos para COVID-19, quando comparados com pacientes que possuem o genótipo mais comum (*e3e3*). A ocorrência de demência pré-existente foi relacionada com maior severidade em pacientes com a doença, no entanto a presença do alelo *ApoE e4* em homozigose aumenta o risco de casos severos, mesmo quando não existe a manifestação de demência, doença cardiovascular ou diabetes tipo 2 (KUO *et al.*, 2020).

Mediante todas essas possibilidades e incertezas, evidencia-se a necessidade de futuras investigações com amostras mais amplas e diversos tipos de análises. Com intuito de facilitar a geração de dados, seu posterior compartilhamento e transparência entre os países, surgiu uma iniciativa global, a “*The COVID-19 Host Genetics Initiative*” (THE COVID-19 HOST GENETICS INITIATIVE, 2020), que conta com dados que serão gerados e analisados por pesquisadores de todos os continentes a fim de conhecer os determinantes genéticos para a susceptibilidade ao SARS-CoV-2.

A presença de polimorfismos em genes relacionados à resposta imune tem sido apontada como fator relevante para a susceptibilidade às infecções virais no trato respiratório (ASGARI *et al.*, 2017; KENNEY *et al.*, 2017). A relação entre fatores imunogenéticos e a infecção por SARS-CoV-2, bem como no seu desenvolvimento, vem sendo apontada em estudos envolvendo genes *HLA* (*Human leukocyte antigen*) (VON DER THÜSEN; VAN DER EERDEN, 2020), assim como em genes de citocinas e seus receptores (ULHAQ; SORAYA, 2020) e outras moléculas relacionadas à resposta imunológica (NIKOLOUDIS; KOUNTOURAS; HIONA, 2020).

Os *loci HLA* humanos podem ser classificados em I (*HLA-A*, *-B*, *-C*, *-D*, *-E*, *-F* e *-G*) e II (*HLA-DR*, *-DQ*, *-DM* e *-DP*). Esses genes são responsáveis pela produção de proteínas que apresentam antígenos às células TCD8⁺ e às células TCD4⁺ respectivamente. São localizados no cromossomo 6p21, em uma região formada por 4mB, reconhecida como uma das mais variáveis do genoma humano (HORTON *et al.*, 2008). Os genes leucocitários humanos *HLA* são componentes centrais na apresentação de antígenos virais e,

portanto, fundamentais para o desenvolvimento da resposta imune específica (BLACKWELL; JAMIESON; BURGNER, 2009). A relação entre polimorfismos em genes *HLA* vem sendo apontada em infecções causadas por outros vírus proximamente relacionados à SARS-CoV-2 no surto de SARS, em 2003, em Taiwan (WU *et al.*, 2004). Na ocasião, o polimorfismo HLA-B* 4601 foi associado ao aumento da severidade da SARS (LIN *et al.*, 2003). Outro estudo apontou que a presença dos polimorfismos HLA-Cw1502 e HLA-DR0301 conferiram resistência à SARS (WANG *et al.*, 2011). Em relação à infecção por SARS-CoV-2, em um estudo realizado com 82 pacientes chineses, mas não em estado grave, foram testados para diversos polimorfismos em genes *HLA*. Nesse trabalho, foi observado que duas variações alélicas (HLA-C*07:29 e HLA-B*15:27) apresentaram maior frequência em indivíduos infectados por COVID-19. Embora o trabalho não relacione a presença de polimorfismo à severidade da doença, sugere a relação entre a presença de polimorfismo e o desenvolvimento da doença (WANG *et al.*, 2020).

As citocinas são pequenas proteínas (15-20KDa) com função de sinalização autócrina, parácrina e endócrina. São responsáveis por coordenar o desenvolvimento e a atividade do sistema imune assim como processos inflamatórios (GANDHI *et al.*, 2016). A expressão gênica de citocinas é altamente regulada, e modificações em seus padrões de expressão por polimorfismos genéticos têm sido relacionadas à susceptibilidade a infecções em uma gama de doenças infecciosas (SMITH; HUMPHRIES, 2009). Um grande número de polimorfismos em regiões codificantes e não codificantes de genes de citocinas e receptores tem sido identificado e associado a centenas de doenças (BIDWELL *et al.*, 1999).

A liberação de altas quantidades de citocinas pró-inflamatórias tais quais IFN- α , IFN- γ , IL-1b, IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , TGF- β , entre outras, resultam em uma resposta inflamatória sistêmica e descontrolada (*cytokine storm*), que vem sendo associada ao desenvolvimento de casos graves e à letalidade por COVID-19 e por outras SARS (CHANNAPPANAVAR; PERLMAN, 2017; MOORE; JUNE, 2020). Dentro desse contexto, a IL-6 pode ocupar um lugar central no desenvolvimento do processo inflamatório (COOMES; HAGHBAYAN, 2020). Em estudo realizado por metanálise, foi observado que indivíduos carreadores da mutação no alelo IL-6 - 174C (rs1818879) estão associados à produção elevada de IL-6 e ao aumento na severidade da pneumonia (não especificamente causada pela infecção por COVID-19) (ULHAQ;

SORAYA, 2020). O mesmo polimorfismo também foi associado aos casos severos de gripe na população mexicana, durante o surto de H1N1, em 2009 (GARCÍA-RAMÍREZ *et al.*, 2015). Embora ainda não tenham sido apresentados estudos diretos com pacientes infectados por SARS-CoV-2, as evidências apontam que o polimorfismo rs1818879 pode apresentar um papel central durante a infecção por SARS-CoV-2.

O IFN- γ é produzido majoritariamente por células T e NK, e é uma citocina importante para o direcionamento da resposta imune para um padrão Th1. Essa citocina também tem a função de ativar monócitos e macrófagos, participando da resposta antiviral pela indução da produção de radicais livres e citocinas pró-inflamatórias, também pela indução da atividade de diversas proteínas com atividade antiviral (BIRON *et al.*, 1999).

Até o presente momento, associações entre polimorfismos, no gene do INF, e infecção por COVID-19 não foram reportadas. No entanto, Chong e colaboradores demonstraram que a presença do polimorfismo IFN- γ +874 A/T estava associada à susceptibilidade ao desenvolvimento de COVID-19. Indivíduos com o genótipo AA e AT apresentaram um risco 5.19 e 2.57 vezes mais alto de desenvolver COVID-19 (CHONG *et al.*, 2006).

Entre as proteínas induzidas por IFN, o IFITM3 inibe a fusão do vírus à membrana plasmática da célula hospedeira (ZANI; YOUNT, 2018). A presença de polimorfismos no gene IFITM3 foi associada às diferentes taxas de mortalidade em grupos étnicos na Inglaterra. O aumento da frequência do haplótipo rs12252 e rs34481144 (A_C/(A_T+G_C)) foi fortemente relacionado com a taxa de mortalidade. A presença do polimorfismo também foi reportada em um paciente hospitalizado por COVID-19 (THEVARAJAN *et al.*, 2020). A forte correlação indica uma participação importante desse gene e de seu polimorfismo na infecção por COVID-19. Essa hipótese é corroborada pelo fato de que o SNP rs12252 também foi relacionado ao aumento do risco de desenvolvimento de casos graves de gripe (PRABHU *et al.*, 2018; XUAN *et al.*, 2015).

As proteínas 2'-5'-oligoadenilato sintetase (OAS₁) e a Proteínas de Resistência a Mixovírus (MxA) são ativadas por IFN e possuem atividade antiviral. Enquanto a OAS₁ se liga às fitas duplas de RNA, promovendo a ativação de RNases e a quebra de fitas simples de RNAs virais (REBOUILLAT; HOVANNESIAN, 1999), a MxA é uma família de proteínas que apresenta atividade contra diversos grupos de vírus (LANDIS *et al.*, 1998). Em relação ao gene

OAS₁, a presença do genótipo AA no SNP (A/G SNP na 3'UTR 347) foi considerada protetora para o desenvolvimento de SARS. Em contrapartida, a presença de polimorfismo na posição 88 do promotor do gene *MxA* está relacionada com a susceptibilidade ao desenvolvimento de SARS (HE *et al.*, 2006).

Fatores epigenéticos e a infecção por COVID-19

A epigenética está associada às modificações químicas ocorridas sob o DNA ou sob suas proteínas histonas, modulando a atividade transcricional por meio da mudança conformacional da cromatina, sem que haja alteração na sequência do DNA. Essas modificações, por sua vez, são herdáveis - porém reversíveis (RIVERA; BENNETT, 2010). Dentre as marcas e mecanismos epigenéticos, os RNA não codificantes de proteínas (ncRNA - *noncoding* RNA), a metilação do DNA e as modificações de histonas foram associados, recentemente, ao SARS-CoV-2 (CANATAN; DE SANCTIS, 2020; VAVOUGIOS, 2020).

A metilação do DNA é uma marca estável que ocorre devido à adição de um radical metil (CH₃-) no carbono 5' da citosina, majoritariamente encontrado em dinucleotídeos CpG (citosina-fosfato-guanina), no qual permite o silenciamento gênico (RIVERA; BENNETT, 2010). No mais, a metilação do DNA participa de outros processos epigenéticos e nas modificações de histonas (HAMILTON, 2011).

As modificações de histonas atuam por meio da adição de radicais como as de acetilação, metilação, fosforilação e ubiquitinação (KIMURA, 2013). Diferentemente da metilação do DNA, essas modificações podem participar da ativação e do silenciamento gênico, dos quais algumas são bem descritas na literatura, como a H3K4me₃ e H3K36me₃, associadas à ativação gênica; e as H3K27me₃ e H3K9me₃, ligadas ao silenciamento transcricional (ZHANG; COOPER; BROCKDORFF, 2015).

Os ncRNAs não produzem proteína, tendo participação na regulação transcricional e pós transcricional. Sabe-se que somente 2% a 3% do genoma codifica proteínas, ou seja, aproximadamente 98% é composto por RNA não codificantes de proteínas. Dentre esses, o microRNA é composto por 18 a 24 nucleotídeos que atuam, principalmente, na regulação do mRNA (RNA mensageiro), influenciando processos de proliferação, diferenciação e morte celular (CANATAN; DE SANCTIS, 2020).

Em vista da similaridade estrutural de cerca de 79% entre os vírus SARS-CoV e SARS-CoV-2, a maioria dos estudos moleculares e epigenéticos sobre a interação vírus e célula humana provém do SARS-CoV (VAVOUGIOS, 2020). No entanto poucos trabalhos relatam a associação de SARS-CoV-2 com modificações epigenéticas.

Sabe-se que a interação inicial vírus/célula hospedeira acontece por meio do receptor celular ACE2. Nesse contexto, alguns estudos relatam alterações nos padrões de metilação do DNA e modificações de histonas no gene *ACE2*, com intuito de fornecer dados para desenvolvimento terapêutico direcionado à expressão de *ACE2* na COVID-19.

Um estudo recente analisou dados de RNA-seq da *ACE2* e modificações de histonas em linhagens germinativas de camundongo com o propósito de compilar dados para estudo da COVID-19. Nessa pesquisa, as histonas estudadas, H3K27me3 (silenciamento gênico) e H3K4ac (ativação gênica) foram correlacionadas à expressão de *ACE2*. Para tal, foi observado que a H3K27me3, catalisada pela enzima EZH2, regulava a expressão de *ACE2* e, quando ausente, conduzia a alta expressão de *ACE2* nas células. A diminuição da H3K27me3, na região promotora da *ACE2*, foi proporcional ao aumento dos níveis de H3K4ac na região (LI; LI; ZHOU, 2020). Portanto o estudo propõe que esse processo pode ser indicativo para desenvolvimento de drogas para prevenção e terapia adjuvante de COVID-19.

Além disso, existe uma hipótese de remodelamento epigenético do metabolismo do hospedeiro, o qual é resultado da infecção de SARS-CoV-2. Isso se baseia nas análises de transcriptoma no contato do vírus com as células humanas, nas quais foi observado que existem, pelo menos, 10 proteínas humanas interagindo com o SARS-CoV (VAVOUGIOS, 2020). Dentre suas funções, estão a sinalização de insulina, diabetes e catabolismo de triglicerídeos, o que corrobora com o fato de pacientes diabéticos e hipertensos terem maior risco de COVID-19 severa (YANG *et al.*, 2020).

O metabolismo lipídico é crítico para a formação do envelope viral, portanto o catabolismo do triglicerídeo é um indicativo da infecção viral. Alterações nesse metabolismo já foram observadas em pacientes infectados por SARS-CoV após 12 anos (WU *et al.*, 2017). Sendo assim, o metabolismo lipídico a nível celular tem sido proposto como tratamento da COVID-19, especialmente devido à interação da proteína Spike do vírus com os compartimentos

de membrana ricos em lipídios, assim como as modulações epigenéticas nesse metabolismo tem sido consideradas como um alvo para o desenvolvimento de pequenas moléculas, visando à prevenção da infecção por SARS-CoV-2 (VAVOUGIOS, 2020).

Dentre as comorbidades relacionadas a COVID-19, estão os pacientes com câncer, principalmente os com tumores no sistema respiratório. Um grupo de pesquisa de Shanghai – China - analisou, por meio de um banco de dados, a expressão da *ACE2*. Foi possível observar que o gene apresentou expressão aumentada em diferentes tumores, no entanto não foi encontrada nenhuma mutação. Nesse sentido, a desregulação da expressão de *ACE2* não foi resultado de variação genética, podendo ter participação de alguma modificação epigenética. Para tal análise, o estudo investigou a metilação do DNA do *ACE2* nos tumores, nos quais se observou uma diminuição. Por outro lado, determinados estágios de desenvolvimento dos tumores apresentaram nível de metilação de *ACE2* inalterado, o que sugere que pode haver outras alterações epigenéticas ocorrendo, como modificações de histonas (CHAI *et al.*, 2020).

O mesmo padrão de alteração na metilação do *ACE2* é observado em pacientes com lúpus, que é uma comorbidade para a COVID-19, independentemente dos efeitos das medicações imunossupressoras. Sabe-se que essa doença autoimune é caracterizada por desregulação epigenética nas células T e genes de interferon (TERUEL; SAWALHA, 2017). Após análise de metilação do DNA no gene *ACE2*, foi possível demonstrar uma hipometilação do gene em células T, nos pacientes com lúpus, com aumento de expressão, consequentemente. Tendo em vista que o SARS-CoV utiliza a *ACE2* para entrar na célula hospedeira, tem sido observado um maior número de células T no sangue periférico, infectadas com o vírus. Assim, é razoável sugerir que a alteração da metilação do DNA, em pacientes de lúpus, aumenta a entrada de vírus por conta da desregulação epigenética do gene *ACE2* (SAWALHA *et al.*, 2020).

Além do *ACE2*, o gene *TMPRSS2* tem sido alvo de estudos epigenéticos relacionados à infecção de SARS-CoV-2, que demonstram que o perfil de expressão e os mecanismos epigenéticos são necessários para o desenvolvimento de medicamentos antivirais. O estudo de Paniri e colaboradores (2020) analisou parâmetros genéticos, como SNPs, e epigenéticos, como ncRNA (miRNA - microRNA) e o perfil de ambos em diferentes populações, revelando que os SNPs influenciam diferentes mecanismos, como *splicing* genômico e os epigenéticos. O trabalho também observou que alguns miRNAs continham SNPs

em sua seqüência e que essas tinham frequências diferentes dentro das populações, que, por sua vez, estavam associadas à maior susceptibilidade da célula na infecção por SARS-CoV-2. Além disso, os níveis de metilação do DNA demonstraram que os genes que transcrevem miRNAs são modulados epigeneticamente, por meio da perda ou do ganho de metilação, o que influencia os níveis de expressão dos miRNAs e, conseqüentemente, do *TMPRSS2* (PANIRI; HOSSEINI; AKHAVAN-NIAKI, 2020).

Por fim, os miRNAs têm apresentado participação na modulação de infecção viral, demonstrando a importância no desenvolvimento de métodos terapêuticos, em vista da sua influência na replicação e patogenicidade do vírus. No mais, o contato do miRNA com o vírus tem capacidade de inibir a transcrição e a estabilização do genoma viral, de modo que regula sua replicação nas células hospedeiras (CANATAN; DE SANCTIS, 2020). Portanto o uso de miRNA pode vir a ser uma provável abordagem terapêutica contra infecções virais, como o SARS-CoV-2.

Considerações finais

Por conta poucos estudos associando modificações epigenéticas à COVID-19, nota-se a necessidade de investigações futuras sobre o assunto, nos diferentes genes afetados nas células hospedeiras, pelo SARS-CoV-2. Além do mais, embora ainda não haja um medicamento desenvolvido contra a infecção viral do SARS-CoV-2 até o presente momento, estudos moleculares e epigenéticos demonstram que essas marcas e modificações podem ser valiosas abordagens para o desenvolvimento de métodos terapêuticos contra a COVID-19, do mesmo modo que poderão ser futuros biomarcadores para a doença.

Referências

- ASGARI, S. *et al.* Severe viral respiratory infections in children with IFIH1 loss-of-function mutations. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 114, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1704259114>. Acesso em: 08 set. 2020.
- ASSELTA, R. *et al.* ACE2 and TMPRSS2 Variants and Expression as Candidates to Sex and Country Differences in COVID-19 Severity in Italy. **Aging (Albany NY)**, v. 12, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.18632/aging.103415>. Acesso em: 08 set. 2020.

- BIDWELL, J.; *et al.* Cytokine gene polymorphism in human disease: On-line databases. **Genes and Immunity (Nature)**, v. 1, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6363645>. Acesso em: 08 set 2020.
- BIRON, C.A. *et al.* Natural killer cells in antiviral defense: function and regulation by innate cytokines. **Annual review of immunology**, v. 17, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.17.1.189>. Acesso em: 08 set. 2020.
- BLACKWELL, J. M.; JAMIESON, S. E.; BURGNER, D. HLA and infectious diseases. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 22, n. 2, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/CMR.00048-08>. Acesso em: 08 set. 2020.
- CANATAN, D.; DE SANCTIS, V. The impact of MicroRNAs (miRNAs) on the genotype of coronaviruses. **Acta Biomed**, v. 91, n. 2, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.23750/abm.v91i2.9534>. Acesso em: 08 set. 2020.
- CAO, Y.; *et al.* Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. **Cell Discovery**, v. 6, n. 11, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41421-020-0147-1>. Acesso em: 08 set. 2020.
- CHAI, P. *et al.* Genetic alteration, RNA expression, and DNA methylation profiling of coronavirus disease 2019 (COVID-19) receptor ACE2 in malignancies: a pan-cancer analysis. **Journal of hematology & oncology**, v. 13, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00883-5>. Acesso em: 08 set. 2020.
- CHANNAPPANAVAR, R.; PERLMAN, S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. **Seminars in Immunopathology**, Springer. v. 9, n. 5, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>. Acesso em: 08 set. 2020.
- CHONG, W.P. *et al.* The interferon gamma gene polymorphism +874 A/T is associated with severe acute respiratory syndrome. **BMC Infectious Diseases**, v. 6, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-82>. Acesso em: 08 set. 2020.
- COOMES, E.A.; HAGHBAYAN, H. Interleukin-6 in COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. **MedRxiv**, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20048058>. Acesso em: 08 set. 2020.
- DEVAUX, C. A.; ROLAIN, J.M.; RAOULT, D. ACE2 receptor polymorphism: susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, Elsevier, v. 53, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.04.015>. Acesso em: 08 set. 2020.
- FU, J. *et al.* Expressions and significance of the angiotensin converting enzyme 2 gene, the receptor of SARS-CoV-2 for COVID-19. **Molecular Biology Report**, Springer, v. 14, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05478-4>. Acesso em: 08 set. 2020.
- GANDHI, N.A. *et al.* Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. **Nature reviews Drug discovery**, v. 15, n. 1, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrd4624>. Acesso em: 08 set. 2020.
- GARCÍA-RAMÍREZ, R.A. *et al.* TNF, IL6, and IL1B polymorphisms are associated with severe influenza A (H1N1) virus infection in the Mexican population. **PLoS one**, v. 10, n. 12, p. 1-16, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0144832>. Acesso em: 08 set. 2020.

- HAMILTON, J. P. Epigenetics: principles and practice. **Digestive diseases**, v. 29, n. 2, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000323874>. Acesso em: 08 set. 2020.
- HE, J. *et al.* Association of SARS susceptibility with single nucleic acid polymorphisms of OAS1 and MxA genes: a case-control study. **BMC infectious diseases**, v. 6, n. 106, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-106>. Acesso em: 08 set. 2020.
- HOFFMANN, M.; *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. **Cell**, v. 181, n. 2, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>. Acesso em: 08 set. 2020.
- HORTON, R. *et al.* Variation analysis and gene annotation of eight MHC haplotypes: the MHC Haplotype Project. **Immunogenetics**, v. 60, n. 1, p. 1-18, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00251-007-0262-2>. Acesso em: 08 set. 2020.
- HUSSAIN, M. *et al.* Structural variations in human ACE2 may influence its binding with SARS-CoV-2 spike protein. **Journal of medical virology**, Wiley, v. 92, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmv.25832>. Acesso em: 08 set. 2020.
- KENNEY, A.D. *et al.* Human genetic determinants of viral diseases. **Annual review of genetics**, v. 51, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-120116-023425>. Acesso em: 08 set. 2020.
- KIMURA, H. Histone modifications for human epigenome analysis. **Journal of human genetics**, v. 58, n. 7, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/jhg.2013.66>. Acesso em: 08 set. 2020.
- KUO, C. *et al.* APOE e4 genotype predicts severe COVID-19 in the UK biobank community cohort. **The Gerontological Society of America**, v. XX, n. XX, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa131>. Acesso em: 08 set. 2020.
- LACOMA, A. *et al.* Impact of Host Genetics and Biological Response Modifiers on Respiratory Tract Infections. **Frontier in Immunology**, v. 10, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01013>. Acesso em: 08 set. 2020.
- LANDIS, H. *et al.* Human MxA Protein Confers Resistance to Semliki Forest Virus and Inhibits the Amplification of a Semliki Forest Virus-Based Replicon in the Absence of Viral Structural Proteins. **Journal of Virology**, v. 72, n. 2, 1998. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/JVI.72.2.1516-1522>. Acesso em: 08 set. 2020.
- LI, W.; *et al.* Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. **The EMBO Journal**, v. 24, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600640>. Acesso em: 08 set. 2020.
- LI, Y.; LI, H.; ZHOU, L. EZH2-mediated H3K27me3 inhibits ACE2 expression. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, Elsevier, v. 526, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.04.010>. Acesso em: 08 set. 2020.
- LIN, M. *et al.* Association of HLA class I with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. **BMC Medical Genetics**, v. 4, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1471-2350-4-9>. Acesso em: 08 set. 2020.
- MOORE, J.B.; JUNE, C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. **Science**, v. 368, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.abb8925>. Acesso em: 08 set. 2020.

- NIKOLOUDIS, D.; KOUNTOURAS, D.; HIONA, A. The Frequency of Combined IFITM3 Haplotype Involving the Reference Alleles of Both rs12252 and rs34481144 is in Line with COVID-19 Standardized Mortality Ratio of Ethnic Groups in England. **Preprints**, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.20944/preprints202005.0273.v2>. Acesso em: 08 set. 2020.
- PANIRI, A.; HOSSEINI, M.M.; AKHAVAN-NIAKI, H. First comprehensive computational analysis of functional consequences of TMPRSS2 SNPs in susceptibility to SARS-CoV-2 among different populations. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, Taylor & Francis. v. 15, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1767690>. Acesso em: 08 set. 2020.
- PINTO, B.G.G. *et al.* ACE2 expression is increased in the lungs of patients with comorbidities associated with severe COVID-19. **MedRxiv**, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/2020.03.21.20040261>. Acesso em: 08 set. 2020.
- POLLITT, K.; *et al.*, COVID-19 vulnerability: the potential impact of genetic susceptibility and airborne transmission. **Human Genomics**, v. 14, p. 1-7, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s40246-020-00267-3>. Acesso em: 08 set. 2020.
- PRABHU, S.S. *et al.* Association between IFITM3 rs12252 polymorphism and influenza susceptibility and severity: A meta-analysis. **Gene**, Elsevier, v. 674, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.06.070>. Acesso em: 08 set. 2020.
- REBOUILLAT, D.; HOVANESSIAN, A.G. The human 2',5'-oligoadenylate synthetase family: interferon-induced proteins with unique enzymatic properties. **Journal of interferon & cytokine research**, v. 19, n. 4, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/107999099313992>. Acesso em: 08 set. 2020.
- RIVERA, M.; BENNETT, L.B. Epigenetics in humans: an overview. *Current Opinion in Endocrinology*, **Diabetes & Obesity**, v. 17, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3283404f4b>. Acesso em: 08 set. 2020.
- SAWALHA, A.H.; *et al.* Epigenetic dysregulation of ACE2 and interferon-regulated genes might suggest increased COVID-19 susceptibility and severity in lupus patients. **Clinical Immunology**, Elsevier. v. 215, n. 108410, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108410>. Acesso em: 08 set. 2020.
- SMITH, A.J.P.; HUMPHRIES, S.E. Cytokine and cytokine receptor gene polymorphisms and their functionality. **Cytokine & growth factor reviews**, Elsevier, v. 20, n. 1, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2008.11.006>. Acesso em: 08 set. 2020.
- SUN, P.; *et al.* Understanding of COVID-19 based on current evidence. **Journal of medical virology**, Wiley, v. 92, n. 6, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jmv.25722>. Acesso em: 08 set. 2020.
- TERUEL, M.; SAWALHA, A.H. Epigenetic variability in systemic lupus erythematosus: what we learned from genome-wide DNA methylation studies. **Current rheumatology reports**, Springer, v. 19, n. 32, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11926-017-0657-5>. Acesso em: 08 set. 2020.
- THE COVID-19 HOST GENETICS INITIATIVE. The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic. **European Journal of Human Genetics**, v. 8, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41431-020-0636-6>. Acesso em: 08 set. 2020.

- THEVARAJAN, I. *et al.* Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. **Nature medicine**, v. 26, n. 4, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0819-2>. Acesso em: 08 set. 2020.
- ULHAQ, Z. S.; SORAYA, G.V. Anti-IL-6 receptor antibody treatment for severe COVID-19 and the potential implication of IL-6 gene polymorphisms in novel coronavirus pneumonia. **Medicina Clinica**, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3592878>. Acesso em: 08 set. 2020.
- VAVOUGIOS, G.D. A data-driven hypothesis on the epigenetic dysregulation of host metabolism by SARS coronaviral infection: potential implications for the SARS-CoV-2 modus operandi. **Medical Hypotheses**, Elsevier. v. 140, n. 109759, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109759>. Acesso em: 08 set. 2020.
- VON DER THÜSEN, J.; VAN DER EERDEN, M. Histopathology and genetic susceptibility in COVID-19 pneumonia. **European Journal of Clinical Investigation**, Wiley. v. 50, n. e13259, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/eci.13259>. Acesso em: 08 set. 2020.
- WANG, S. *et al.* Human-leukocyte antigen class I Cw 1502 and class II DR 0301 genotypes are associated with resistance to severe acute respiratory syndrome (SARS) infection. **Viral immunology**, v. 24, n. 5, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/vim.2011.0024>. Acesso em: 08 set. 2020.
- WANG, W.; *et al.* Distribution of HLA allele frequencies in 82 Chinese individuals with coronavirus disease-2019 (COVID-19). **Hla**, Wiley, v. 96, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/tan.13941>. Acesso em: 08 set. 2020.
- WU, H. *et al.* Serologic and molecular biologic methods for SARS-associated coronavirus infection, Taiwan. **Emerging infectious diseases**, v. 10, n. 2, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.3201/eid1002.030731>. Acesso em: 08 set. 2020.
- WU, Q. *et al.* Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. **Scientific reports**, v. 7, n. 9110, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09536-z>. Acesso em: 08 set. 2020.
- XUAN, Y. *et al.* IFITM3 rs12252 T C polymorphism is associated with the risk of severe influenza: a meta-analysis. **Epidemiology & Infection**, v. 143, n. 14, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0950268815000278>. Acesso em: 08 set. 2020.
- YANG, J. *et al.* ACE2 correlated with immune infiltration serves as a prognostic biomarker in endometrial carcinoma and renal papillary cell carcinoma: implication for COVID-19. **Ageing** (Albany, NY), v. 12, n. 8, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.18632/aging.103100>. Acesso em: 08 set. 2020.
- ZANI, A.; YOUNT, J.S. Antiviral protection by IFITM3 in vivo. **Current clinical microbiology reports Springer**. v. 5, n. 4, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40588-018-0103-0>. Acesso em: 08 set. 2020.
- ZHANG, T.; COOPER, S.; BROCKDORFF, N. The interplay of histone modifications–writers that read. **EMBO reports**, v. 16, n. 11, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.15252/embr.201540945>. Acesso em: 08 set. 2020.

6

Cryptosporidium em pacientes imunocompetentes

Antonio Neres Norberg

Paulo Roberto Blanco Moreira Norberg

Paulo Cesar Ribeiro

Considerações iniciais

Os agentes etiológicos das enteroparasitoses estão amplamente disseminados no meio ambiente e em grande parte da população, sendo um dos mais relevantes problemas de saúde pública mundial. A Organização Mundial da Saúde – OMS - estima que, aproximadamente, 3,5 bilhões de pessoas sejam portadoras de elementos parasitários (WHO, 2008). As elevadas taxas de prevalência de enteroparasitoses, em várias regiões do globo, estão relacionadas a condições sociais, econômicas, culturais e educacionais das populações infectadas e a fatores ambientais, como a poluição da água, do solo e dos alimentos consumidos (VERONESI; FOCACCIA, 2015; REY, 2013; COURA, 2013).

As enteroparasitoses podem interferir no estado nutricional e no desenvolvimento físico dos infectados, causando prejuízos quanto à intelectualidade, com reflexos no baixo índice de aproveitamento escolar (AGOSTINHO *et al.*, 2017; GUERRANT *et al.*, 1999). Episódios de diarreia causada por *Cryptosporidium* spp., em crianças com menos de cinco anos estão associados, à desnutrição (BEHERA *et al.*, 2008) e a problemas de crescimento (KHALLIL, 2018).

A OMS considera o gênero *Cryptosporidium* como um dos patógenos de referência na avaliação da potabilidade da água: microrganismos que servem de marco para o desenho e a implementação de medidas sanitárias e metas para o tratamento da água de consumo humano com qualidade aceitável. Entre os protozoários, várias espécies podem ser transmitidas para humanos, por meio da ingestão de água não-tratada satisfatoriamente, tais como *Cryptosporidium* spp., *Giardia* spp., *Entamoeba histolytica*, *Toxoplasma gondii*, *Balantidium coli*, *Cyclospora cayetanensis*, *Isospora belli* entre outros (MEDEMA *et al.*, 2011). Pisarski (2019) avalia que, entre as cinco doenças parasitárias zoonóticas negligenciadas de maior impacto no mundo, a criptosporidiose ocupa a primeira colocação, e estima que um quarto das crianças com diarreia padece de infecção por *Cryptosporidium*, sem que se saiba com exatidão a real extensão e o real impacto da doença. Desse modo, investigar o alcance, a incidência e as peculiaridades da infecção por *Cryptosporidium* spp., na população, é de vital importância para determinar a gravidade da doença e estabelecer padrões de controle e prevenção.

Etiopatogenia da criptosporidiose

Cryptosporidium spp. é um protozoário que foi identificado, pela primeira vez, pelo pesquisador Ernest Tyzzer, parasitando o estômago de ratos (TYZZER, 1907). Posteriormente, a espécie *Cryptosporidium parvum* foi reconhecida como patógeno humano por meio de biópsia intestinal em dois pacientes, no ano de 1976 (NIME *et al.*, 1976). Na atualidade, é reconhecido como um parasita intracelular do epitélio gastrointestinal, causador de diarreia autolimitada em pessoas imunocompetentes e grave em pacientes imunocomprometidos (COURA, 2013; VILLA-NOVA, 2018). O gênero *Cryptosporidium* spp. foi apontado como o quinto maior agente etiológico responsável por diarreias em crianças com menos de cinco anos, mundialmente, no ano

de 2016, causando mais de 48.000 mortes e afetando a aproximadamente 4,2 milhões de indivíduos (KHALLIL, 2018).

São reconhecidas, atualmente, mais de vinte espécies para o gênero *Cryptosporidium*, das quais três são as mais comumente reportadas como infecciosas para o ser humano. *Cryptosporidium hominis* e *Cryptosporidium parvum* são causadores de, aproximadamente, 75% e 20% das infecções em humanos, respectivamente. *Cryptosporidium hominis* é exclusivo de seres humanos e apresenta caráter infeccioso mais virulento, enquanto *Cryptosporidium parvum* apresenta caráter zoonótico, infectando humanos, bovinos e caprinos. Uma terceira espécie, *Cryptosporidium meleagridis*, mais comum em aves, também foi registrada como patógeno humano, com um número menor de casos (XIAO, 2020).

A contaminação fecal humana do ambiente aquático origina-se nas descargas do esgoto público ou doméstico e ocorre, também, pela liberação direta de material fecal da água de superfície por animais domésticos ou silvestres. Os elementos parasitários contaminantes aderem-se às partículas do solo e são levados pela água, principalmente por ocasião das chuvas e inundações, o que prejudica a qualidade dos mananciais (TYZZER, 1907; NORBERG *et al.*, 2019a; MEDEIROS *et al.*, 2019; SAXENA, 2020).

A ingestão de oocistos contidos na água ou nos alimentos dá início à infecção pelo *Cryptosporidium*. A ação de enzimas digestivas rompe a parede dos oocistos, liberando quatro esporozoítos móveis que se implantam nas células epiteliais intestinais (merócitos), transformando-se em trofozoítos. A multiplicação sexuada (merogonia) resulta na formação de dois tipos de merontes: o do tipo 1 libera de seis a oito merozoítos, que reinvasam o hospedeiro e iniciam a merogonia, e o do tipo 2, que libera quatro merozoítos, que iniciam o ciclo sexuada diferindo-se em micro e macrogametócitos, que evoluem para oocistos e reiniciam o ciclo. O período entre a incubação e a apresentação dos sintomas pode variar de um dia a um mês, dependendo da cepa ou da espécie do parasita e do estado imunitário do hospedeiro. Na infecção intestinal, a eliminação de oocistos, nas fezes, começa simultaneamente ao aparecimento dos primeiros sintomas, que podem durar semanas ou meses. A ingestão de um simples oocisto pode dar origem à infecção. Os sistemas gastrointestinal e respiratório são os mais afetados pelo protozoário (VERONESI; FOCACCIA, 2015; REY, 2013; COURA, 2013).

O curso da doença depende, basicamente, da idade e do estado imunitário do hospedeiro. Indivíduos imunodeprimidos ou imunossuprimidos podem desenvolver quadros graves de criptosporidiose, inclusive a forma disseminada, que, além das apresentações pulmonar e intestinal, podem afetar outras áreas como o sistema hepatobiliar, o pâncreas e a bexiga, com capacidade para atingir a maioria das superfícies mucosas epiteliais (SPONSELLER *et al.*, 2014).

A infecção por *Cryptosporidium* spp., em humanos, é, geralmente, assintomática no período de uma semana após a ingestão do oocisto, tempo em que o parasita se multiplica no tecido alvo, as células epiteliais superficiais do intestino. Em indivíduos imunocompetentes sintomáticos, a infecção por *Cryptosporidium* geralmente produz diarreia aquosa autolimitada, acompanhada por dor abdominal, vômitos, náusea, anorexia desidratação e perda de peso. A síndrome diarreica pode variar com a idade e o estado imunitário das pessoas afetadas. (VERONESI; FOCACCIA, 2015; REY, 2013; COURA, 2013). Mesmo após o fim do episódio diarreico, oocistos continuam a ser eliminados por um período de 1 a 15 dias após o fim dos sintomas, ainda que, excepcionalmente, essa eliminação possa alongar-se por dois meses (CHALMERS; DAVIES, 2010). A presença de indivíduos assintomáticos indica que as taxas verificáveis de prevalência da doença, em uma comunidade, serão sempre inferiores ao número real de casos de infecção.

A criptosporidiose respiratória é pouco frequente e, quando apresenta sintomas, são indistinguíveis daqueles registrados em doenças respiratórias mais comuns. Infecções no trato respiratório superior podem causar inflamação da mucosa nasal, sinusites, inflamações de laringe e traqueia, além de corrimento nasal, mudanças na voz, tosse, dispneia, febre e hipoxemia (SPONSELLER *et al.*, 2014). Considerada, anteriormente, uma forma rara e exclusiva de indivíduos imunocomprometidos, estudos recentes apontam que a criptosporidiose pulmonar pode ser mais comum do que anteriormente se imaginava, inclusive em indivíduos imunocompetentes (MOR *et al.*; 2010; MOR *et al.*; 2018; SPONSELLER *et al.*, 2014). A incidência da criptosporidiose em imunocompetentes é subestimada, uma vez que, na maior parte dos casos, os sintomas são ausentes ou cessam antes da identificação do agente causador da diarreia ou da pneumopatia.

A intensidade da doença pode variar de acordo com a espécie infectante de *Cryptosporidium*, sendo *C. hominis* mais associado a quadros severos da doença, enquanto *C. meleagridis* promove quadro mais brandos de diarreia

(BUSHEN *et al.*, 2007; CAMA *et al.*, 2008). Em um estudo realizado por Bushen *et al.* (2007) entre crianças com infecção por *Cryptosporidium* no nordeste do Brasil, os indivíduos infectados por *Cryptosporidium hominis* apresentaram índices de lactoferrina fecal aumentados e retardos no crescimento, fato que não ocorreu entre aqueles contaminados com *C. parvum*. Crianças com criptosporidiose examinadas na cidade de Lima, Peru, por Cama *et al.* (2008), confirmam a severidade da infecção por *Cryptosporidium hominis*, ao apresentarem diarreia, náuseas, vômitos e mal-estar geral. Indivíduos na mesma localidade infectados com *C. parvum*, *C. meleagridis*, *C. canis* e *C. felis* apresentaram somente diarreia (CAMA *et al.*, 2008). Em humanos imunocompetentes, *Cryptosporidium parvum* pode ser assintomático (CHAPELL, 2006), porém esses indivíduos eliminam oocistos nas fezes.

Três populações mais susceptíveis à infecção por *Cryptosporidium* podem ser apontadas: indivíduos imunocompetentes em países desenvolvidos (incluindo turistas em viagem a países em desenvolvimento), crianças pequenas com sistema imune imaturo e indivíduos imunocomprometidos, principalmente aqueles com AIDS (WHITE, 2010). Infecções em pessoas imunocompetentes geralmente estão ligadas a surtos relacionados à poluição da água, a viagens ou a contatos com animais (HUNTER *et al.*, 2004; ROY *et al.*, 2004). No Brasil, entre as faixas etárias mais afetadas, estão as crianças com menos de cinco anos e idosos.

A criptosporidiose é fortemente associada à desnutrição de crianças em países em desenvolvimento. A infecção por *Cryptosporidium* pode ser tanto causa como consequência da desnutrição: o protozoário implanta-se com mais facilidade em indivíduos desnutridos, assim como causa desnutrição nos infectados pela ação espoliadora da diarreia. A doença é significativamente mais severa, podendo ser fatal em indivíduos desnutridos (BEHERA *et al.*, 2008). Uma pesquisa para detecção de *Cryptosporidium*, entre 295 crianças com desnutrição e diarreia, no Quênia e no Malawi, entre os anos de 2014 e 2015, revelou positividade de 76,9% para esse protozoário (BITILINYUM-BANGO *et al.*, 2019). Chamundeeswari *et al.* (2018) realizaram um estudo nos arredores da cidade de Chennai, sudeste da Índia, para detectar a infecção por *Cryptosporidium* entre crianças desnutridas que apresentavam ou não quadros de diarreia. Examinaram 727 amostras fecais. Entre os examinados, 12 (1,75%) foram positivos para *Cryptosporidium*, todos apresentando diarreia aquosa profusa. Em um inquérito sobre infecção por *Cryptosporidium parvum*

em crianças sem diarreia em uma zona rural mexicana, foi verificado que, de um total de 132 crianças, a prevalência total para *Cryptosporidium* foi de 7,2%; crianças com desnutrição tiveram prevalência de 9,8%, enquanto crianças sem desnutrição apresentaram uma prevalência de 4,9% (SOLÓRZANO-SANTOS *et al.*, 2000). Uma pesquisa realizada, na Tanzânia, com 57 crianças que apresentavam diarreia aguda verificou que sete indivíduos apresentavam criptosporidiose e problemas nutricionais simultaneamente (CEGIELSKI *et al.*, 1999). No Irã, em um estudo com 282 crianças que apresentavam diarreia, somente foi encontrada positividade para *Cryptosporidium* em amostras fecais do grupo constituído por crianças malnutridas, cuja prevalência foi de 2,12% para a espécie *C. parvum*. (MADADI *et al.*, 2020). Em uma população de 228 crianças desnutridas, entre 6 e 15 anos, no Yemen, pesquisada no ano de 2016, foi registrada uma incidência de 75,9% de infectados por *Cryptosporidium* (SHAMSAN *et al.*, 2019).

As diversas condições de vida determinam o grau de infecção por *Cryptosporidium* pela população infantil imunocompetente no mundo. Uma extensa pesquisa entre 1.486 crianças portadoras de gastroenterites que viviam em condições precárias de higiene ou em ambientes insalubres na África, na Ásia e na América do Sul, revelou que 962 (65%) estavam infectadas por *Cryptosporidium* spp., das quais 802 (54%) apresentaram pelo menos um episódio de diarreia associada ao *Cryptosporidium*. Os maiores percentuais de infecção por esse protozoário foram registrados no Peru e no Paquistão (KORPE *et al.*, 2018). A prevalência de criptosporidiose em crianças atendidas em três hospitais na Nigéria, com 400 crianças que apresentavam diarreia, registraram a prevalência de 4% de infecção por *Cryptosporidium* (AGBA *et al.*, 2018). No mesmo país, o predomínio de *Cryptosporidium*. entre 40 crianças, na província de Sokoto, foi de 62,5% (SHINKAFI; MUHAMMAD, 2017). A prevalência de infecção intestinal por *Cryptosporidium* spp., entre 104 crianças menores de cinco anos atendidas em ambulatórios pediátricos, na cidade de Cotonou, Benin, nos anos de 2015 e 2016, foi de 5,8% (OGOUYÈMI-HOUNTO *et al.*, 2017). Em 165 crianças de até 14 anos internadas em hospitais de Moçambique, a positividade para *Cryptosporidium* spp. foi de 6,6% (GUIMARÃES *et al.*, 2019). Entre 100 crianças com gastroenterite que estavam internadas no Hospital Solapur, na Índia, 53,13% foram positivas para a infecção por *Cryptosporidium* spp. (PAWAR *et al.*, 2016). No nordeste da Índia, no ano de 2015, entre 80 pacientes imunocompetentes com diarreia, 10% foram positivos para *Cryptosporidium* (GHOSHAL *et al.*, 2016). Um estudo transversal com 1.637

crianças com idades entre três e nove anos, na China, encontrou positividade para 11% dos examinados (ZHENG *et al.*, 2018). A incidência de *Cryptosporidium* spp. em crianças menores de quatro anos portadoras de gastroenterite na cidade de Zabol, Irã, encontrou 9,7% de positividade para esse parasita, nas amostras fecais (DABIRZADEH *et al.*, 2017). Uma pesquisa de criptosporidiose, em crianças da província de Basra, no Iraque, revelou uma prevalência de 23,8% (SALIM, 2018). Na província de Sonora, México, o exame de amostras fecais de 173 crianças registrou uma prevalência de 27% para *Cryptosporidium* spp. (QUIHUI-COTA *et al.*, 2017).

Outro grupo de risco para a infecção por *Cryptosporidium*, em indivíduos imunocompetentes, é composto por comunidades indígenas que, em geral, apresentam condições de saúde e salubridade precárias. Uma pesquisa com 284 crianças de uma tribo da bacia amazônica colombiana registrou uma prevalência de *Cryptosporidium* de apenas 1,9% (SÁNCHEZ *et al.*, 2017). De um total de 62 crianças aldeadas na reserva indígena Nasa de Caldon, na província de Cauca, Colômbia, *Cryptosporidium* spp. foi prevalente em 3,2% (GAVINA *et al.*, 2017). Entre 90 indígenas da etnia Toba Qom, no Paraguai com idades entre 1 a 70 anos, oocistos de *Cryptosporidium* foram encontrados em 8,9% das amostras examinadas (NORBERG *et al.*, 2018). Uma pesquisa sobre a ocorrência de *Cryptosporidium* spp., entre 129 indígenas, com idades entre 1 e 72 anos, da etnia Potiguar, no estado da Paraíba, Brasil, encontrou 8,26% de amostras com oocistos de *Cryptosporidium* spp., sendo que a positividade ocorreu somente entre crianças com idade inferior a oito anos (TARDIM *et al.*, 2017). Entre indígenas da etnia Xerente, das 104 amostras fecais examinadas, em 13,46% foram encontrados oocistos de *Cryptosporidium* spp. (ROCHA *et al.*, 2019).

Crianças menores de cinco anos estão no grupo de risco mais afetado pela criptosporidiose. Uma pesquisa envolvendo 94 crianças no município de Criciúma, estado de Santa Catarina, Brasil, no ano de 2002, demonstrou que 85% foram positivas para *Cryptosporidium* spp. (SCHNACK *et al.*, 2003). Na cidade de Lajes, estado de Santa Catarina, Brasil, um estudo com 26 crianças com problemas gastrointestinais registrou uma taxa de 38,46% de positividade para *Cryptosporidium* spp. (SCOPEL; SANTOS, 2016). Na cidade de Bom Jesus do Itabapoana, estado do Rio de Janeiro, Brasil, foram examinadas 67 amostras fecais de crianças com positividade para *Cryptosporidium* spp. de 17,91% (MATOS *et al.*, 2019). Na comunidade São Francisco de Assis, na cidade de Manhuaçu, Minas Gerais, entre 154 crianças menores de 15 anos, a

positividade de 9,7% para *Cryptosporidium* spp. foi restrita a crianças menores de cinco anos (NORBERG *et al.*, 2019b).

A população idosa está sujeita a uma taxa de infecção por *Cryptosporidium* superior à média da população. Uma investigação entre residentes em instituições de longa permanência, na cidade de Lajes, estado de Santa Catarina, Brasil, no ano de 2015, revelou que, entre 93 indivíduos, a positividade para *Cryptosporidium* spp., nas amostras fecais, foi de 6,45% (QUADROS; MIGUEL, 2018). Na Índia, entre os anos de 1997 e 2000, foram examinados 120 pacientes com idades superiores a 60 anos, dos quais 18,3% foram positivos para oocistos de *Cryptosporidium* nas amostras fecais (GAMBHIR *et al.*, 2003). Em um estudo retrospectivo dos anos de 1987 a 1991, em pacientes de diversas faixas etárias, em um hospital de Rhode Island, Estados Unidos da América, que apresentaram distúrbios gastrointestinais, a população com mais de 60 anos destacou-se como um grupo de risco para a criptosporidiose, representando 36,1% do total de diagnosticados com a doença, e 69% desses idosos adquiriram a criptosporidiose provavelmente no ambiente institucional em que estavam internados (NEILL *et al.*, 1996).

Embora a criptosporidiose respiratória seja uma forma clínica mais associada a indivíduos imunocomprometidos, casos em imunocompetentes têm sido reportados recentemente. Entre os anos de 2007 e 2009, em um hospital de Kampala, Uganda, foram examinadas amostras fecais e de escarro de crianças com idades entre 9 meses e 3 anos. Das 926 amostras fecais, 12,5% foram positivas para *Cryptosporidium*, e, das 48 amostras de escarro, 34,5% foram positivas para esse protozoário. Entre os indivíduos com positividade no escarro, 94,1% eram comprovadamente HIV-soronegativos e 58,8% não apresentavam desnutrição (MOR *et al.*, 2010). Ainda entre pacientes do mesmo hospital, 824 amostras de escarro de pacientes adultos soropositivos e soronegativos para HIV apresentaram positividade de 2,9% para *Cryptosporidium*, cuja maior prevalência recaiu sobre o grupo de pacientes HIV-negativos (4,4%) (MOR *et al.*, 2018).

Considerações finais

A criptosporidiose é uma doença altamente negligenciada. O desconhecimento sobre o seu alcance, a falta de diagnóstico, assim como a escassez

de conhecimento sobre as relações biológicas e ambientais que envolvem o homem e o parasita é um desafio que ainda não foi completamente dominado pelas ciências da saúde.

A importância das coinfeções, na severidade das doenças respiratórias, especialmente em episódios de pandemia, é amplamente subestimada. Zhou *et al.* (2020) comentaram que 50% dos pacientes com COVID-19 eram portadores de infecções bacterianas secundárias na província de Wuhan, na China. A subnotificação tanto de infecções secundárias ao COVID-19 quanto à infecção por *Cryptosporidium spp.* torna esse protozoário um possível fator de risco ainda não explorado aos pacientes afetados pela COVID-19.

Referências

- AGBA, A. A.; AKEN'OVA, T. O.; AUDU, P. A. *Cryptosporidium* infection among children attending some hospitals in Funtua Local Government area, Katsina state, Nigeria. **Zoologist**, Makhanda, v. 16, 2018. Disponível em: [kdkkdkdhttps://doi.org/10.4314/tzool.v16i1.1](https://doi.org/10.4314/tzool.v16i1.1). Acesso em: 2 set. 2020.
- AGOSTINHO, E. L. C.; NORBERG, A. N.; NORBERG, P. R. B. M.; GUERRA-SANCHES, F.; MADEIRA-OLIVEIRA, J. T.; SERRA-FREIRE, N. M. Intestinal parasitic among children with less than fifteen years old in the rural neighbourhood of Saurimo, Province of Lunda-Sul, Angola. **OALIB**, Pequim, v. 4, e. 3895, 2017. Disponível em: <https://m.scirp.org/papers/79246>. Acesso em: 2 set. 2020.
- BEHERA, B.; MIRDHA, B. R.; MAKHARIA, G. K.; BHATNAGAR, S.; DATTA GUPTA, S.; SAMANTARAY, J. C. Parasites in patients with malabsorption syndrome: a clinical study in children and adults. **Digestive Diseases and Science**, Springer International, New York, v. 53, n. 3, 2008. Disponível em: DOI: 10.1007/s10620-007-9927-9. Acesso em: 2 set. 2020.
- BITILINYU-BANGO, J.; VOSKUIJL, W.; THITIRI, J.; MENTING, S.; VERHAAR, N.; MWALEKWA, L.; JONG, D. B.; VAN-LOENEN, M.; MENS, P. F.; BERKLEY, J. A.; BANDSMA, R. H. J.; SCHALLIG, H. D. F. H. Performance of three rapid diagnostic tests for the detection of *Cryptosporidium spp.* and *Giardia duodenalis* in children with severe acute malnutrition and diarrhoea. **Infectious Diseases of Poverty**, Springer Nature, New York, v. 8, e. 96, 2019. Disponível em: <https://DOI:10.1186/s40249-019-0609-6>. Acesso em: 2 set. 2020.
- BUSHEN, O. Y.; KOHLI, A.; PINKERTON, R. C.; DUPNIK, K.; NEWMAN, R. D.; SEARS, C. L.; FAYER, R.; LIMA, A. A.; GUERRANT, R. L. Heavy cryptosporidial infections in children in northeast Brazil: comparison of *Cryptosporidium hominis* and *Cryptosporidium parvum*. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, Oxford Academic, London, v. 101, n. 4, 2007. Disponível em: <https://DOI:10.1016/j.trstmh.2006.06.005>. Acesso em: 2 set. 2020.

- CAMA, V. A.; BERN, C.; ROBERTS, J.; CABRERA, L.; STERLING, C. R.; ORTEGA, Y.; GILMAN, R. H.; XIAO, L. *Cryptosporidium* species and subtypes and clinical manifestations in children, Peru. **Emerging Infectious Diseases**, Centers for Diseases Control and Prevention, Washington, v. 14, n. 10, 2008. Disponível em: <https://DOI: 10.3201/eid1410.071273>. Acesso em: 2 set. 2020.
- CEGIELSKI, J. P.; ORTEGA, Y. R.; MCKEE, S.; MADDEN, J. F.; GAIDO, L.; SCHWARTZ, D. A.; MANJI, K.; JORGENSEN, A. F.; MILLER, S. E.; PULIPAKA, U. P.; MENGI, A. E.; MWAKYUSA, D. H.; STERLING, C. R.; RELLER, L. B. *Cryptosporidium*, *Enterocytozoon*, and *Cyclospora* infections in pediatric and adult patients with diarrhea in Tanzania. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford Academic, London, v. 28, n. 2, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/515131>. Acesso em: 2 set. 2020.
- CHALMERS, R. M.; DAVIES, A. P. Minireview: Clinical cryptosporidiosis. **Experimental Parasitology**, Elsevier, Amsterdam, v. 124, n. 1, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2009.02.003>. Acesso em: 2 set. 2020.
- CHAMUNDEESWARI, G. S.; RAGHURAMAN, R.; RAMAN, M. Detection of *Cryptosporidium* species among malnourished children in and around Chennai, Tamil Nadu, Southern India. **International Journal Current Microbiology and Applied Science**, Tamilnadu, v. 7, n. 4, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.20546/ijcmas.2018.704.333>. Acesso em: 2 set. 2020.
- CHAPELL, C. L.; OKHUYSEN, P. C.; LANGER-CURRY, R.; WIDMER, G.; AKIYOSHI, D. E. *Cryptosporidium hominis* experimental challenge of healthy adults. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, American Society of Tropical Medicine and Hygiene, Cleveland, v. 75, n. 5, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2006.75.851>. Acesso em: 2 set. 2020.
- COURA, J. R. **Dinâmica das Doenças Infecciosas e Parasitárias**. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2013.
- DABIRZADEH, M.; SHAHRAKI, M. K.; ROSTAMI, D.; BAGHERI, S. Prevalence of *Cryptosporidium* species in children referred to Central Hospital Laboratories of Zabol city, Southeast of Iran. **International Journal of Pediatrics**, Mashhad, v. 5, n. 12, 2017. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.22038/ijp.2017.22358.1871>. Acesso em: 2 set. 2020.
- GAMBHIR, I. S.; JAISWAL, J. P.; NATH, G. Significance of *Cryptosporidium* as an aetiology of acute infectious diarrhoea in elderly Indians. **Tropical Medicine and International Health**, Federation of European Societies for Tropical Medicine and International Health, Zagreb, v. 8, n. 5, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1365-3156.2003.01031.x>. Acesso em: 2 set. 2020.
- GAVINA, L. M.; SOSCUS, T.; CAMPO-POLANCO, L. F.; CARDONA-ARIAS, J.; GALVÁN-DÍAZ, A. L. Prevalencia de parasitosis intestinal, anemia y desnutrición en niños de un resguardo indígena. Nasa-Cauca – Colombia. **Revista de la Facultad Nacional en Salud Pública**, Medellín, v. 35, n. 2, 2017. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.17533/udea.rfnsp.v35n3a09>. Acesso em: 2 set. 2020.
- GHOSHAL, U.; DEY, A.; RANJAN, P.; KHANDUJA, S.; AGARWAL, G.; GHOSHAL, U. C. Identification of opportunistic enteric parasites among immunocompetent patients with diarrhoea from Northern India and genetic characterisation of *Cryptosporidium* and *Microsporidia*. **Indian Journal of Medical Microbiology**, New Delhi, v. 34, n. 1, 2016. Disponível em: <https://DOI: 10.4103/0255-0857.174114>. Acesso em: 2 set. 2020.

- GUERRANT, D. I.; MOORE, S. R.; LIMA, A. A.; PATRICK, P. D.; SCHORLING, J. B.; GUERRANT, R. L. Association of early childhood diarrhea and cryptosporidiosis with impaired physical fitness and cognitive function four-seven years later in a poor urban community in northeast Brazil. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, American Society of Tropical Medicine and Hygiene, Cleveland, v. 61, n. 5, 1999. Disponível em: <https://doi:10.4269/ajtmh.1999.61.707>. Acesso em: 2 set. 2020.
- GUIMARÃES, E. L. A. M.; SAMBO, J.; CASSA-MOIANE, I.; CHILAÚLE, J.; CASSACERA, M.; LANGA, J. Frequency of pathogens with zoonotic potential in feces of children 0 to 14 years old, with diarrhea in the central area of Mozambique. **International Journal of Infectious Diseases**, Elsevier, Amsterdam, v. 79 (sup1), 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.11.149>. Acesso em: 2 set. 2020.
- HUNTER, P. R.; HUGHES, S.; WOODHOUSE, S.; SYED, Q.; VERLANDER, N. Q.; CHALMERS, R. M. Sporadic cryptosporidiosis case-control study with genotyping. **Emerging Infectious Diseases**, Centers for Diseases Control and Prevention, Washington, v. 10, n. 7, 2004. Disponível em: <https://doi:10.3201/eid1007.030582>. Acesso em: 2 set. 2020.
- KHALLIL, I. A.; TROEGER, C.; RAO, P. C.; BLACKER, B. F.; BROWN, A.; BREWER, T. G. Morbidity, mortality and long-term consequences associated with diarrhoea from *Cryptosporidium* infection in children younger than 5 years: a meta-analyses study. **The Lancet Global Health**, London, v. 6, n. 7, 2018. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30283-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30283-3). Acesso em: 2 set. 2020.
- KORPE, P. S.; VALENCIA, C.; HAQUE, R.; MAHFUZ, M.; MCGRAPH, M.; HOUP, E. Epidemiology and risk factors for cryptosporidiosis in children from 8 low-income sites: results from the MAL-ED study. **Clinical Infectious Diseases**, Johns Hopkins University, Baltimore, v. 67, n. 11, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy355>. Acesso em: 2 set. 2020.
- MADADI, S.; MAHMOUD, M. O.; MANDANA, R.; SPOTIN, A.; AMINISANI, N.; MAHAMI-OSKOEI, L.; GHOUYOUNCHI, R.; BERAHMAT, R. Comparative evaluation of *Cryptosporidium* infection in malnourished and well-nourished children: Parasitic infections are affected by the interaction of nutritional status and socio-demographic characteristics. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, Elsevier, Amsterdam, v. 68, e. 101406, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2019.101406>. Acesso em: 2 set. 2020.
- MATOS, A. A. L.; MATOS, M. L. F. M.; MANHÃES, F. C.; MANGIAVACCHI, B. M.; FAIAL, L. C. M.; MONTEIRO, D. R. T.; NORBERG, A. N. Criptosporidiosis in children under five years old in a nursery of the city of Bom Jesus do Itabapoana, Province of Rio de Janeiro, Brazil. **InterSciencePlace**, Campos dos Goytacazes, v. 3, n. 14, p. 15-27, 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.6020/1679-9844/v14n3a2>. Acesso em: 2 set. 2020.
- MEDEIROS, P. H. P.; CANTO, L. P.; MATOS, A. A. L.; MATOS, M. L. F. M.; MANHÃES, F. C.; MANGIAVACCHI, B. M.; NORBERG, A. N. Detection of *Cryptosporidium* oocysts and *Giardia* cysts in the water of the Itabapoana River and in the supply water of the city of Bom Jesus do Itabapoana, Province of Rio de Janeiro, Brazil. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, Sofia, v. 8, n. 10, p. 247-258, 2019. Disponível em: <https://doi:10.20959/wjpps201910-14867>. Acesso em: 2 set. 2020.
- MEDEMA, G.; TEUNIS, P.; BLOKKER, M.; BEERI, D.; DAVISON, A.; CHARLES, P. **WHO guidelines for drinking-water quality**. Geneva: WHO, 2011.

- MOR, S. M.; TUMWINE, J. K.; NDEEZI, G.; SRINIVASAN, M. G.; KADDU-MULINDWA, D. H.; TZIPORI, S.; GRIFFITHS, J. K. Respiratory Cryptosporidiosis in HIV-Seronegative Children in Uganda: Potential for Respiratory Transmission. **Clinical Infectious Diseases**, Infectious Diseases Society of America, Arlington, v. 50, n. 10, p. 1366-1372, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1086/652140>. Acesso em: 2 set. 2020.
- MOR, S. M.; ASCOLILLO, L. R.; NAKATO, R.; NDEEZI, G.; TUMWINE, J. K.; OKWERA, A.; SPONSELLER, J. K.; TZIPORI, S.; GRIFFITHS, J. K. Expectoration of *Cryptosporidium* Parasites in Sputum of Human Immunodeficiency Virus-Positive and -Negative Adults. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, American Society of Tropical Medicine and Hygiene, Cleveland, v. 98, n. 4, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.17-0741>. Acesso em: 2 set. 2020.
- NEILL, M. A.; RICE, S. K.; AHMAD, N. V.; FLANIGAN, T. P. Cryptosporidiosis: An Unrecognized Cause of Diarrhea in Elderly Hospitalized Patients. **Clinical Infectious Diseases**, Johns Hopkins University, Baltimore, v. 22, 1996. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/clinids/22.1.168>. Acesso em: 2 set. 2020.
- NIME, F. A.; BUREK, J. D.; PAGE, D. L.; HOLSCHER, M. A.; YARDLEY, J. H. Acute enterocolitis in a human being infected with the protozoan *Cryptosporidium*. **Gastroenterology**, American Gastroenterology Society, Bethesda, v. 70, n. 4, p. 592-598, 1976. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(76\)80503-3](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(76)80503-3). Acesso em: 2 set. 2020.
- NORBERG, P. R. B. M.; MANHÃES, F. C.; MANGIAVACCHI, B. M.; RIBEIRO, P. C.; EVANGELISTA, V. D.; QUEIROZ, M. M. C.; NORBERG, A. N. Contamination of Urban rivers in the city of Asunción, Paraguay, with oocysts of *Cryptosporidium* spp. and cysts of *Giardia* spp. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, Sofia, v. 9, n. 1, 2019a. Disponível em: <https://doi.org/10.20959/wjpps20201-15274>. Acesso em: 2 set. 2020.
- NORBERG, A. N.; MANHÃES, F. C.; MATOS, A. A. L.; MATOS, M. L. F. M.; VEIGA, E. O. B.; VON-HELD, A. R.; RIBEIRO, P. C. Intestinal coccidiosis among children with less than fifteen years old from São Francisco de Assis community, Manhuaçu, Minas Gerais, Brazil. **LinkSciencePlace**, Campos dos Goytacazes, v. 2, n. 6, 2019b. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.17115/2358-8411/v6n2a8>. Acesso em: 2 set. 2020.
- NORBERG, P. R. B. M.; MEISTER-VILLALBA, M. L.; DUARTE-ORTELLADO, L.; CORONEL, M.; RIBEIRO, P. C.; NORBERG, A. N. Cryptosporidiosis among indigenous people of Toba Qom ethnic community of San Francisco de Asis, Benjamín Aceval city, Paraguay. **International Journal of Science Research Publications**, New Dehli, v. 8, n. 2, 2018. Disponível em: <http://www.ijsrp.org/research-paper-0218.php?rp=P747173>. Acesso em: 2 set. 2020.
- OGOUYÈMI-HOUNPO, A.; ALIHOUNOU, F.; AHOLOUKPE, I.; BAGNAN, L.; OREKAN, J.; SOSSA, B. Prevalence of cryptosporidiosis infection among children under 5-years in Cotonou, Benin. **Journal of Parasitology and Vectors Biology**; Academic Journals, Lagos, v. 9, n. 6, p. 89-94, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.5897/JPVB2017.0284>. Acesso em: 2 set. 2020.
- PAWAR, S.; INGOLE, K.; BHISE, M. Study of prevalence of intestinal parasitic infection in symptomatic children at tertiary care hospital. **International Journal of Applied Research**, New Dehli, v. 2, n. 4, 2016. Disponível em: <http://www.allresearchjournal.com/archives/?year=2016&vol=2&issue=4&part=D&ArticleId=1774>. Acesso em: 2 set. 2020.

- PISARSKI, K. The global burden of disease of zoonotic parasitic diseases: Top 5 contenders for priority consideration. **Tropical Medicine and Infectious Diseases**, Basel, v. 4, n. 44, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed4010044>. Acesso em: 2 set. 2020.
- QUADROS, R. M.; MIGUEL, R. L. *Cryptosporidium* spp. em idosos residentes em instituições de longa permanência no sul do Brasil. **Clinical and Biomedical Research**, Porto Alegre, v. 38, n. 3, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.4322/2357-9730.83386>. Acesso em: 2 set. 2020.
- QUIHUI-COTA, L.; MORALES-FIGUEROA, G. G.; JAVALERA-DUARTE, A.; PONCE-MARTÍNEZ, J. A.; VALBUENA-GREGORIO, E.; LÓPEZ-MATA, M. A. Prevalence and associated risk factors for *Giardia* and *Cryptosporidium* infections among children of northwest Mexico: a cross-sectional study. **BMC Public Health**, Springer Nature, New York, v. 17, n. 1, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4822-6>. Acesso em: 2 set. 2020.
- REY L. **Parasitologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
- ROCHA, J. M. N.; ODORIZZI, V. F.; NORBERG, P. R. B. M.; OLIVEIRA, G. G.; ARAÚJO, R. K. S.; EVANGELISTA, V. D.; NORBERG, A. N. Coccidioses in children of Indigenous People of Xerente Ethnic of the Salto Village, city of Tocantínia, Province of Tocantins, Brazil. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, Sofia, v. 9, n. 1, 2019. Disponível em: <https://DOI:10.20959/wjpps20201-15300>. Acesso em: 2 set. 2020.
- ROY, S. L.; DELONG, S. M.; STENZEL, S. A.; SHIFERAW, B.; ROBERTS, J. M.; KHALAK-DINA, A. Risk factors of sporadic cryptosporidiosis among immunocompetent persons in the United States from 1999 to 2001. **Journal of Clinical Microbiology**, American Society for Microbiology, Washington, v. 42, n. 7, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/jcm.42.7.2944-2951.2004>. Acesso em: 2 set. 2020.
- SALIM, M. Epidemiological study on *Cryptosporidium* among children in Basra Province – Iraq. **Journal of Physics**, IOP Publishing, Bristol, v. 1032, n. 1, 2018. Disponível em: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-6596/1032/1/012072>. Acesso em: 2 set. 2020. Acesso em: 2 set. 2020.
- SÁNCHEZ, A.; MUNOZ, M.; GÓMEZ, N.; TABARES, J.; SEGURA, L.; SALAZAR, A. Molecular epidemiology of *Giardia*, *Blastocystis* and *Cryptosporidium* among indigenous children from the Colombian Amazon Basin. **Frontiers in Microbiology**, Washington, v. 8, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00248>. Acesso em: 2 set. 2020.
- SAXENA, S. K. **Water-Associated Infectious Diseases**. Singapura: Springer Nature, 2020.
- SCHNACK F. J. Enteropathogens associated with diarrheal disease in infants (5 years old) in a population sample in Greater Metropolitan Criciúma, Santa Catarina State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Escola Nacional de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 19, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s0102-311x2003000400042>. Acesso em: 2 set. 2020.
- SCOPEL, S.; SANTOS, A. Detecção de oocistos de *Cryptosporidium* spp. em crianças atendidas no laboratório do Hospital Infantil na cidade de Lajes, SC. **Rev. UNIPLAC**, Lajes, v. 4, n. 1, e1, 2016. Disponível em: <http://revista.uniplac.net/ojs/index.php/uniplac/article/view/2540>. Acesso em: 2 set. 2020.

- SHAMSAN, E. N. A.; DE-PING, C. A. O.; AL-SHAMAHY, H. A.; AL-HAJJ, M. M. A.; BO-FAN, J.; YAOGANG, Z. Coccidian intestinal parasites among children in Al-Torbah city in Yemen: in country with high incidence of malnutrition. **Universal Journal of Pharmaceutical Research**, Uttarakhand, v. 4, n. 4, p. 25-29, 2019. Disponível em: <https://www.researchgate.net/deref/http%3A%2F%2Fdx.doi.org%2F10.22270%2Fujpr.v4i4.301>. Acesso em: 2 set. 2020.
- SHINKAFI, A. S.; MUHAMMAD, Z. Prevalence of *Cryptosporidium* oocysts among primary schoolchildren in Wamakko Local Government of Sokoto state, Nigeria. **Nigerian Journal of Basic and Applied Sciences**, Lagos, v. 25, n. 1, p. 11-16, 2017. Disponível em: <https://DOI.10.4314/njbas.v25i1.2>. Acesso em: 2 set. 2020.
- SOLÓRZONO-SANTOS, F.; PINAGOS-PANIAGUA, M.; MENESES-ESQUIVEL, R.; MIRANDA-NOVALES, M. G.; LEANOS-MIRANDA, B.; ANGULO-GONZÁLEZ, D.; FAJARDO-GUTIÉRREZ, A. Infección por *Cryptosporidium parvum* en niños desnutridos y no desnutridos sin diarrea en una población rural mexicana. **La Revista de Investigación Clínica**, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de Mexico, v. 52, n. 6, p. 625-631, 2000. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Maria_Miranda-Novales/publication/12076711_Cryptosporidium_parvum_infection_in_wellnourished_and_malnourished_children_without_diarrhea_in_a_Mexican_rural_population/links/56a6e6f208ae0fd8b3fc7684/Cryptosporidium-parvum-infection-in-wellnourished-and-malnourished-children-without-diarrhea-in-a-Mexican-rural-population.pdf. Acesso em: 2 set. 2020.
- SPONSELLER, J. K.; GRIFFITHS, J. K.; TZIPORI, S. The evolution of respiratory cryptosporidiosis: evidence for transmission by inhalation. **Clinical Microbiology Reviews**, American Society for Microbiology, Washington, v. 27, n. 3, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/cmr.00115-13>. Acesso em: 2 set. 2020.
- TARDIM, J. M.; FERNANDES, L. A. B. S.; NORBERG, A. N. Occurrence of *Cryptosporidium* spp. among indigenous people of the Potiguar Ethnic group established in the city of Baía da Traição, Province of Paraíba, Brazil. **International Annals of Medicine**, New York, v. 1, n. 10, p. 1-5, 2017. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/1a82/2f07ea9d540ada15e7f3bc29280b0572f66c.pdf>. Acesso em: 2 set. 2020.
- TYZZER, E. E. A. Sporozoan found in the peptic glands of the common mouse. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, Newbury Park, v. 5, p. 12, 1907. Disponível em: <https://doi.org/10.3181%2F00379727-5-5>. Acesso em: 2 set. 2020.
- VERONESI, R.; FOCACCIA, R. **Tratado de Infectologia**. São Paulo: Atheneu, 2013.
- VILLA-NOVA, L. F.; LEITE, S. M. V.; QUEIROZ, A. A. P.; NORBERG, A. N.;
- GUERRA-SANCHES, F.; SERRA-FREIRE, N. M. Occurrence of *Cryptosporidium* in patients of hemodialysis in the city of Caruaru, Pernambuco, Brazil. **LinkSciencePlace**, Campos dos Goytacazes, v. 5, n. 2, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.17115/2358-8411/v5n2a13>. Acesso em: 2 set. 2020.
- WHITE, C. *Cryptosporidium* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Orgs.). **Principles and Practice of Infectious Diseases**. 7 ed. Filadélfia: Elsevier, 2010.
- WHO. **The global burden of disease: 2004 update**. Geneve: WHO, 2008.
- XIAO, L.; GRIFFITHS, J. K. Cryptosporidiosis. In: RYAN, E. T.; HILL, D. R.; SOLOMON, T.; ENDY, T. P.; ARONSON, N. **Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases**. 10. ed., Filadélfia: Elsevier, 2020.

ZHENG, H.; HE, J.; WANG, L.; ZHANG, R.; DING, Z.; HU, W. Risk Factors and Spatial Clusters of *Cryptosporidium* Infection among School-Age Children in a Rural Region of Eastern China. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 15. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph15050924>. Acesso em: 2 set. 2020.

ZHOU, F.; YU, T.; DU, R.; GUOUI, F.; LIU, Y.; ZHIBO, L. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, v. 395, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3). Acesso em: 2 set. 2020.

Isolamento social em tempos da COVID-19 e suas implicações na Saúde Mental

Maria de Lourdes Ferreira Medeiros de Matos

David Medeiros de Matos

Laila Caraline de Almeida Coelho

Considerações iniciais

Os seres humanos são criaturas inerentemente sociais. Desde onde se pode rastrear, viajaram, caçaram e prosperaram em grupos sociais, e aqueles que eram separados de sua tribo frequentemente sofreram graves consequências. Os grupos sociais fornecem uma parte importante da identidade e um conjunto de habilidades que ajudam a viver. Sentir-se socialmente integrado, especialmente em um mundo cada vez mais isolado, é mais importante do que nunca, não se podendo negligenciar os benefícios da conexão social (FERREIRA, 2011).

No final de dezembro de 2019, a cidade chinesa de Wuhan registrou uma nova pneumonia causada pela Síndrome Respiratória Aguda Grave, decorrente do novo Coronavírus 2 (SARS-CoV-2) ou doença do coronavírus 2019 (COVID-19) que, desde então, continua-se espalhando por todo o planeta, tornando-se uma pandemia (LAI *et al.*, 2020).

Desde o seu surgimento até o final do mês de maio, a COVID-19 infectou mais de cinco milhões de pessoas e causou a morte de mais de 300 mil em todo o mundo. Em pouco tempo, os governos de quase todos os países decidiram colocar cidades e nações inteiras em isolamento social e quarentena, pois medidas mais brandas anteriormente adotadas não conseguiram controlar a propagação da doença. Enquanto a quarentena separa as pessoas, restringe o movimento daqueles que podem ter sido expostos a uma doença contagiosa e impede que ela se espalhe, o isolamento social consiste em se manter longe de outras pessoas, além da família, evitando aglomerações (STEFANA *et al.*, 2020).

Durante qualquer surto de uma doença infecciosa, as reações psicológicas da população desempenham um papel crítico na disseminação da doença e na ocorrência de sofrimento emocional e desordem social durante e após esse momento. Apesar disso, normalmente, não são fornecidos recursos suficientes para gerenciar ou atenuar os efeitos das pandemias na saúde mental e no bem-estar. Os sistemas de saúde costumam priorizar os testes, reduzir a transmissão e oferecer os cuidados aos pacientes, entretanto as necessidades psicológicas não devem ser negligenciadas durante nenhuma fase da pandemia, embora isso possa ser compreensível na sua fase mais aguda (CULLEN; GULATI; KELLY, 2020).

Sabe-se que fatores psicológicos desempenham um papel importante na adesão às medidas de saúde pública e na maneira como as pessoas lidam com a ameaça de infecção e com consequentes perdas. Essas são questões claramente cruciais a serem consideradas no manejo de qualquer doença infecciosa, incluindo a COVID-19. As reações psicológicas às pandemias incluem comportamentos desadaptativos, sofrimento emocional e respostas defensivas, onde pessoas propensas a problemas psicológicos são especialmente vulneráveis, podendo desenvolver vários problemas, como ansiedade, medo, depressão, insônia e até suicídio (CULLEN; GULATI; KELLY, 2020).

No Brasil, desde a primeira quinzena de março, diversos estados e municípios têm restringido a circulação da população devido à COVID-19,

permitindo que somente os serviços essenciais continuem funcionando, a fim de evitar tanto a propagação do vírus quanto o colapso do sistema de saúde. Com isso, milhões de pessoas estão trabalhando em *home office*, ou seja, em suas casas, perdendo o convívio social. Alguns indivíduos, por morarem sozinhos, mantêm com outras pessoas somente por meios tecnológicos, tornando a solidão parte cotidiana da vida dessa população que tem seguido as recomendações de saúde (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Nesse contexto, este estudo tem como objetivo analisar as implicações do isolamento social ocasionado pela COVID-19 para a saúde mental dos indivíduos. Para tanto, será discutida a importância das interações sociais para os seres humanos; em seguida, será apresentada a necessidade do distanciamento social devido à transmissão assintomática e veloz da doença; e, por fim, serão analisadas as consequências desse distanciamento do convívio social.

A importância das interações sociais para o ser humano

Os seres humanos são uma espécie social e seu desejo de se conectar com os outros está incorporado em sua biologia e em sua história evolutiva. Começa no nascimento, em seu relacionamento com o cuidador, e os efeitos desse relacionamento parecem reverberar por toda a vida; se é bem cuidado quando criança, é mais provável que tenha vínculos saudáveis e seguros à medida que envelhece (SPINK; CORDEIRO, 2009).

Os prazeres da vida social registram-se no cérebro, da mesma maneira que o prazer físico e seu talento para a interação social se reflete em algumas das maneiras mais básicas pelas quais se comunicam: pelo uso sutil da voz, por expressões faciais e pelo toque. Os cientistas acreditam que os humanos estão essencialmente propensos a se conectarem com outras pessoas porque a seleção natural os favoreceu com uma maior disposição a cuidar de seus filhos e a se organizar em grupos (FERREIRA, 2011).

As interações sociais são chamadas de capital social por serem um recurso valioso na vida, criando momentos de positividade e de diversão, de apoio, nos bons e maus momentos, e de exposição a novas ideias e pessoas. Assim, as conexões saudáveis tornam a vida mais longa, mais feliz e mais próspera (SARRIERA, 2010).

De acordo com Goleman (2006), os relacionamentos são como vitaminas emocionais, pois sustentam em tempos difíceis e nutrem o indivíduo diariamente. No mesmo sentido, Cacioppo *et al.* (2015) ressaltam que os seres humanos, por necessidade, evoluíram para seres sociais. A dependência e a cooperação mútuas aumentaram sua capacidade de sobreviver em circunstâncias ambientais adversas. Embora tais ameaças tenham diminuído no mundo atual, as pessoas continuam tendo a necessidade de se associar a outras, pois a falta de tais conexões pode levar a muitos problemas emocionais, incluindo solidão, depressão, ansiedade e até o suicídio.

A interação social em relacionamentos próximos é um dos aspectos mais fundamentais da vida e, quando as pessoas não possuem redes sociais, uma existência significativa fica difícil, pois o senso de “eu” de um indivíduo surge da interação social. Conforme descrito por Cacioppo e Patrick (2011), negar uma conexão social individual tem implicações psicológicas profundas, e a negação do acesso a grupos sociais, desde tempos históricos, tem sido um poderoso meio de punição. Por isso, em todas as sociedades ao longo do tempo, o banimento foi considerado a punição mais severa imposta àqueles que infringiam as regras sociais. Não é por acaso que, ainda hoje, nas instituições correccionais modernas, a penalidade de último recurso é o confinamento solitário.

Para Taylor e Stanton (2007, p. 381), o apoio social pode ser descrito como “a percepção ou experiência de que alguém é amado e cuidado pelos outros, estimado e valorizado, fazendo parte de uma rede social de assistência e de obrigações mútuas”. Nesse contexto, a insatisfação do indivíduo com o apoio social que recebe tem sido associada à depressão, à ansiedade, ao estresse e à falta de sono, ou seja, os ambientes sociais influenciam diretamente a saúde mental.

Existem dois modelos teóricos gerais que propõem processos por meio dos quais as relações sociais podem influenciar a saúde: o *buffering model*, ou modelo do tamponamento; e o *main effect*, ou efeito principal. A hipótese do tamponamento sugere que as relações sociais podem fornecer recursos (informativos, emocionais ou tangíveis) que promovem respostas comportamentais ou neuroendócrinas adaptativas a estressores agudos ou crônicos (por exemplo, doença, eventos e transições de vida), e a ajuda das relações sociais modera ou amortece a influência deletéria dos estressores na saúde. Nessa perspectiva, o termo apoio social é usado para se referir à disponibilidade real ou percebida de recursos sociais (CANESQUI; BARSAGLINI, 2012).

O modelo dos efeitos principais propõe que as relações sociais podem estar associadas a implicações protetoras da saúde por meios mais diretos, como influências cognitivas, emocionais, comportamentais e biológicas que não são explicitamente destinadas a ajudar ou a apoiar. Por exemplo, as relações sociais podem incentivar direta ou indiretamente comportamentos saudáveis. Assim, fazer parte de uma rede social está tipicamente associado à conformidade com normas sociais relevantes à saúde e ao autocuidado. Além disso, tal condição oferece aos indivíduos papéis significativos que proporcionam autoestima e propósito à vida (GALVÃO-COELHO; SILVA; SOUSA, 2015).

Em contraste com esses princípios de interação social, mesmo pequenas experiências de rejeição podem afetar negativamente as percepções de significado. Nesse sentido, um princípio motivacional primário, no homem, é evitar ser rejeitado e aumentar a proximidade. Onde tais esforços fracassam, o bem-estar e a saúde física e psicológica serão afetadas, resultando, frequentemente, em sentimentos de solidão, que predizem a depressão e estão ligados à demência, à doença de Alzheimer, à hipertensão, ao alcoolismo, à paranoia e à ansiedade, podendo levar ao suicídio (GOLEMAN, 2006).

Estudo de Cacioppo e Patrick (2011), baseado em imagens cerebrais, em análises da pressão arterial, na resposta imune, nos hormônios do estresse, no comportamento e até na expressão gênica, demonstrou que os seres humanos são muito mais interligados e interdependentes, fisiologicamente e psicologicamente, do que as suposições culturais reconheciam, demonstrando que a solidão prolongada pode ser tão prejudicial à saúde quanto o tabagismo ou a obesidade.

Dessa forma, as implicações psicológicas a longo prazo do isolamento da população demandam uma atenção cuidadosa, devido à situação persistente de isolamento, que podem levar a graves problemas de saúde mental, entendendo que esse é um componente importante das medidas de saúde pública para combater a epidemia da COVID-19.

A COVID-19 e a necessidade de isolamento social

A COVID-19 espalha-se, principalmente, entre pessoas que estão em contato próximo por um período prolongado, e sua propagação ocorre quando uma pessoa infectada tosse, espirra ou fala, pois gotículas respiratórias são

lançadas no ar e caem nas superfícies de contato (ou até mesmo diretamente na boca ou no nariz das pessoas próximas). Os infectados que não apresentam sintomas também desempenham um papel importante na disseminação da doença. Nesse contexto, a quarentena e o distanciamento social têm sido recomendados como formas de limitar as oportunidades de contato com superfícies contaminadas e com pessoas infectadas (GARCIA, 2020).

Quarentena é a separação e restrição do movimento de indivíduos que foram potencialmente expostos a uma doença contagiosa, reduzindo o risco de infectar outros. Essa definição difere do isolamento, que é a separação das pessoas que foram diagnosticadas com uma doença contagiosa das pessoas que não estão doentes, no entanto os dois termos são frequentemente usados de forma intercambiável, especialmente na comunicação com o público (BROOKS *et al.*, 2020).

Os pacientes infectados podem desenvolver doenças respiratórias graves e até fatais (síndrome do desconforto respiratório agudo – SDRA - e insuficiência respiratória aguda), que demandam terapia intensiva, o que reforça a necessidade da quarentena para prevenir e controlar a pandemia (HOLMES *et al.*, 2020).

Até o momento, não há uma vacina, nem se conhece um medicamento seguro e eficaz que funcione para eliminar a infecção pela COVID-19. Na ausência desses, a melhor aposta é baseada na prevenção. Assim, muitos países ao redor do mundo estão adotando medidas na tentativa de reforçar o distanciamento social para retardar a disseminação do vírus. Tais ações variam de proibir reuniões de massa, fechar espaços públicos, como centros de lazer e clubes, interromper as aulas e, em alguns lugares, adotar um bloqueio total, forçando os cidadãos a ficarem em suas casas (LI *et al.*, 2020).

De acordo com estudo de Kissler *et al.* (2020), da Universidade de Harvard, que ainda não foi publicado em uma revista científica, pode ser necessário manter medidas intermitentes de distanciamento social até 2022, a menos que outras intervenções, como vacinas, terapias medicamentosas e medidas agressivas de quarentena sejam postas em prática. Isso ocorre porque o período único de distanciamento social pode atrasar o pico do surto até o final desse ano, mas é provável que haja um ressurgimento de casos nesse período, se o vírus mostrar alguma variação sazonal. Esse ressurgimento pode ser especialmente intenso se coincidir com a chegada do inverno.

Diante de tamanha insegurança, além do sofrimento físico, não é incomum que casos confirmados ou suspeitos da COVID-19 sofram de grande pressão psicológica e outros problemas relacionados à saúde, inclusive dos profissionais de saúde, que não são exceção, pois têm o dever de cuidar dos pacientes infectados, estreitar o contato com a família/parentes dos pacientes e, algumas vezes, lidar com o preconceito da população. Também não são incomuns surtos de pacientes não infectados ou infectados de baixo risco que, devido a altos níveis de ansiedade, identificam, catastrofizam e procuram ajuda para sintomas que, de outra forma, poderiam ter suscitado pouca preocupação (RUBIN, 2020).

A quarentena, geralmente, é uma experiência desagradável. A separação dos entes queridos, a perda de liberdade, a incerteza sobre o status da doença e o tédio podem acarretar efeitos dramáticos. Na pandemia do vírus H1N1, da influenza, ocorrida em 2009, foi relatado aumento nos casos de suicídio, de raiva substancial e de ações judiciais após a imposição da quarentena. Entretanto, há consenso mundial de que essa é a única forma de impedir uma contaminação em massa, que levaria os sistemas de saúde a entrarem em colapso, fato ocorrido na Itália, onde os profissionais da área tiveram que escolher entre aqueles que receberiam tratamento, pois não havia como cuidar efetivamente de todos, seja por falta de profissionais ou equipamentos. Assim, a imposição da quarentena e do isolamento social, como medida de saúde pública, exige que sejam reduzidos, tanto quanto possível, os efeitos negativos associados a ela (BROOKS *et al.*, 2020).

Consequências do isolamento social na saúde mental

A COVID-19 tem sido repetidamente descrita como um vírus ainda desconhecido e assassino, aumentando a sensação de perigo e incerteza entre a população. As respostas emocionais das pessoas, diante de uma doença que ainda não foi completamente esclarecida, incluem medo e incerteza, pois os comportamentos sociais negativos são frequentemente motivados por percepções distorcidas do risco. Essas experiências podem evoluir para uma ampla gama de preocupações que afetam a saúde mental, incluindo reações de angústia (insônia, raiva, medo extremo), mesmo em sujeitos não expostos; comportamentos de risco à saúde (aumento do uso de álcool e de tabaco, isolamento social); distúrbios de saúde (transtorno de estresse pós-traumático,

transtornos de ansiedade, depressão, somatização); e diminuição da percepção de saúde (SHIGEMURA *et al.*, 2020).

Diante da grande fonte de informações disponíveis pelos meios eletrônicos e tecnológicos, as pessoas recebem todo tipo de notícias alarmantes, muitas das quais sem qualquer preocupação com a verdade, e, nessa conjuntura, o medo parece ser uma consequência certa do isolamento, e a ansiedade de uma comunidade pode aumentar após uma morte ser registrada ou pelo número crescente de novos casos. A quarentena, para muitos, significa perda de controle e sensação de estar preso, o que é agravado ainda mais se as famílias estiverem separadas. O desejo por informações relacionadas à pandemia aumenta, e a falta de mensagens claras eleva ainda mais o medo, levando as pessoas a buscarem informações de fontes menos confiáveis (RUBIN, 2020).

Estar em isolamento social envolve a perda de rotinas diárias e de contatos pessoais e sociais, que tornam a vida significativa e fornecem apoio psicológico. O medo do desconhecido aumenta os níveis de ansiedade em indivíduos saudáveis, bem como naqueles com condições de saúde mental pré-existentes. Outro fator agravante é que a atual situação epidêmica também atrapalha significativamente o funcionamento normal do sistema público de saúde, fazendo com que as pessoas evitem realizar consultas médicas, o que acaba por agravar quadros ansiosos e depressivos (LAI *et al.*, 2020).

As mudanças na vida de crianças e adolescentes causadas pela COVID-19 podem estar afetando profundamente o nível de estresse dos pais, que necessitam gerenciar o aprendizado *on-line* para seus filhos. Outra situação bastante estressante para grande parte da população se refere à economia e ao trabalho, com perdas financeiras tanto de empregados como de empresários. Sprang e Silmann (2013), ao compararem sintomas de estresse pós-traumático de pais e filhos em quarentena com aqueles que não estavam, na pandemia de 2009, constataram que os escores médios de estresse pós-traumático foram quatro vezes mais altos nas crianças confinadas do que naquelas que nas outras. Em relação aos adultos, os sintomas apresentados foram suficientes para justificar o diagnóstico de um distúrbio de saúde mental relacionado ao trauma.

Também as pessoas em quarentena ou em isolamento social que estejam cuidando ou em contato próximo com indivíduos com a COVID-19 podem apresentar medo, nervosismo, tristeza, culpa, confusão, medo, raiva e insônia induzida por ansiedade. Os pacientes confirmados e suspeitos, além de

sofrerem os mesmos dilemas do restante da população, podem desenvolver sintomas obsessivo-compulsivos, como repetidas verificações de temperatura e esterilização exagerada. Ademais, a política estrita de quarentena e de rastreamento obrigatório de contato pelas autoridades de saúde pode causar rejeição social, perda financeira, discriminação e estigmatização (LI *et al.*, 2020).

Vê-se, então, que o isolamento social pode causar uma série de problemas de saúde física e mental. Depressão, ansiedade e declínio cognitivo (em idosos) estão todos associados ao fato da diminuição dos laços sociais, por exemplo, e podem até causar morte prematura (SHIGEMURA *et al.*, 2020).

Os mesmos problemas sentidos pela população podem-se apresentar de forma ainda mais grave nos profissionais de saúde, expostos cotidianamente ao vírus. Estudos desenvolvidos após a pandemia em 2009 constataram que funcionários de um hospital apresentaram sintomas do transtorno de estresse agudo: exaustão, distanciamento de outras pessoas, ansiedade ao lidar com pacientes febris, irritabilidade, insônia, baixa concentração e indecisão, deterioração do desempenho no trabalho, relutância em retornar ao ambiente laboral ou consideração de demissão. Esses problemas perduraram por cerca de três anos após o fim da pandemia, com alta prevalência de sintomas de sofrimento e de distúrbio psicológico, como desequilíbrio emocional, depressão, estresse, distímia, irritabilidade, insônia, sintomas de estresse pós-traumático, raiva e exaustão emocional (BROOKS *et al.*, 2020).

Também se faz necessário ressaltar que os profissionais de saúde que trabalham em unidades de isolamento e em hospitais, muitas vezes, não recebem treinamento para prestar assistência em saúde mental. Urge, portanto, que esse quadro mude. Assim, as equipes multidisciplinares de saúde mental (incluindo psiquiatras, psicólogos clínicos e outros profissionais de saúde mental) devem fornecer apoio a pacientes e a profissionais de saúde, a fim de abordar os sentimentos negativos de incerteza e de medo (XIANG *et al.*, 2020).

A Organização Pan-Americana de saúde tem recomendado que serviços seguros devem ser criados para fornecer aconselhamento psicológico, usando dispositivos e aplicativos eletrônicos, para os profissionais de saúde, pacientes afetados, bem como para suas famílias e para a população em geral, a fim de diminuir o isolamento. No Brasil, a Associação Médica Brasileira, em suas diretrizes para a COVID-19, também tratou da saúde mental, recomendando que seja disponibilizado suporte emocional para pacientes e profissionais de

saúde, a fim de reduzir as possíveis consequências do isolamento social. Esse tipo de aconselhamento precisa ser sustentado pela conscientização desse risco entre os empregadores, pelo apoio dos colegas e pela assistência prática aos profissionais de saúde que se sentem exaustos, estressados e com uma responsabilidade pessoal excessiva pelos resultados clínicos durante o que parece ser a maior pandemia dos últimos séculos (AMB, 2020).

Para a maioria dos pacientes e dos profissionais de saúde, as respostas emocionais e comportamentais fazem parte de uma consequência adaptativa ao estresse. Nesse sentido, técnicas de psicoterapia, como as baseadas no modelo de adaptação ao estresse, podem ser úteis. Em tempos de pandemia, o ser humano precisa cada vez mais do outro, pois, devido às restrições, suas conexões sociais estão abaladas. Assim, chamadas telefônicas, vídeo-chamadas e outras tecnologias digitais podem oferecer excelentes oportunidades de interação quando não se pode estar no mesmo ambiente físico, e o que é conhecido como socialização “passiva” - como ouvir os outros - pode promover a conexão social e reduzir o isolamento social (LI *et al.*, 2020).

Considerações finais

Assim como os seres humanos possuem a necessidade básica de comida e de abrigo, também necessitam pertencer a um grupo, formar relacionamentos e ter apoio social, considerado importante para amortecer os efeitos de um evento adverso ou de uma circunstância estressante da vida. Na falta dessa interação social, os sujeitos podem sentir-se solitários e abandonados.

A solidão subjetiva é entendida como um isolamento doloroso, devido ao sentimento angustiante que advém das expectativas não atendidas dos tipos de relacionamentos interpessoais que se deseja ter e de do fato de não haver conexões sociais suficientes. Uma das principais causas da solidão é o isolamento social, que impede o indivíduo de ter as conexões sociais necessárias para que não se sinta sozinho.

A imposição de restrições à população, em um número crescente de cidades, deixou milhões de pessoas isoladas em casa, para impedir a disseminação da COVID-19, afetando as formas de trabalho, a maneira como as crianças estudam e se divertem e a capacidade de se reunirem pessoalmente com familiares e amigos. Essas medidas também mudaram a maneira como as pessoas

compram, praticam sua fé, exercitam-se, comem e buscam entretenimento. Como resultado, observa-se que a pandemia apresenta um grande impacto psicológico, fazendo com que haja uma perda da sensação de segurança, de previsibilidade, de controle, de liberdade e de segurança.

Assim, o isolamento social foi uma consequência da pandemia global da COVID-19, a fim de diminuir a propagação do vírus, e tal situação tem causado medo e preocupação, bem como influenciado o bem-estar de cada indivíduo, mesmo aqueles não infectados, de familiares e de amigos. Enfim, toda a sociedade está vivenciando os efeitos potenciais perpetuados pela doença.

A comunidade científica ainda está trabalhando nas muitas questões não respondidas, levando a população, diante dessa situação duvidosa, a desenvolver sentimentos altamente comprometedores para a sua saúde mental, o que exige a necessidade de pesquisas para se aprofundar as implicações não somente da doença, mas do isolamento social na saúde mental.

Sabe-se que, em qualquer desastre natural, epidemias ou pandemias, medo, incerteza e estigmatização são comuns e podem atuar como barreiras às intervenções médicas e de saúde mental apropriadas. Com base na experiência de surtos anteriores no mundo e no impacto psicossocial de epidemias virais, o desenvolvimento e a implementação de avaliações, de suporte, de tratamento e de serviços de saúde mental são objetivos cruciais e prementes para a resposta da saúde ao surto da COVID-19.

Diante desse contexto, é essencial que os profissionais de saúde mental ofereçam o apoio necessário às pessoas expostas, àqueles que prestam cuidados e à população como um todo, devendo ser feito um esforço especial direcionado aos indivíduos vulneráveis, que incluem os pacientes infectados e doentes e suas famílias; comunidades em geral; pessoas com condições mentais/físicas pré-existent; e profissionais de saúde, especialmente enfermeiros, médicos, técnicos de enfermagem, fisioterapeutas, profissionais de higienização, assim como os demais que trabalham diretamente com pessoas doentes ou em quarentena.

Ainda não existe uma vacina para a doença, entretanto os efeitos nocivos da solidão e do isolamento por ela provocados podem ser amenizados, por meio da construção de uma rede de apoio que busque fortalecer os laços sociais, a espiritualidade e compartilhar os sentimentos e angústias da população. Esse medicamento é comunitário e deve envolver a todos, em busca da cura dos males da alma, enquanto se espera a cura do corpo.

Referências

- ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA – AMB. **Diretrizes AMB: COVID-19**. São Paulo: AMB, 2020.
- BROOKS, S. K. *et al.* The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. **Lancet**, Londres, v. 395, n. 10227, mar. 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30460-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30460-8/fulltext). Acesso em: 12 abr. 2020.
- CACIOPPO, J. T.; PATRICK, W. **Solidão: a natureza humana e a necessidade de vínculo social**. Rio de Janeiro: Record, 2011.
- CACIOPPO, S. *et al.* Loneliness: Clinical import and interventions. **Perspectives on Psychological Science**, Londres, v. 10, n. 1, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25866548/>. Acesso em: 15 mar. 2020.
- CANESQUI, A. M.; BARSAGLINI, R. A. Apoio social e saúde: pontos de vista das ciências sociais e humanas. *Ciênc. saúde coletiva*, Rio de Janeiro, v. 17, n. 5, 2012. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=s1413-81232012000500002&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 14 abr. 2020.
- CULLEN, W.; GULATI, G.; KELLY, B. D. Mental health in the COVID-19 pandemic. **QJM: An International Journal of Medicine**, Londres, v. 0, n. 0, 2020. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp2008017#:~:text=Extensive%20research%20in%20disaster%20mental,do%20not%20succumb%20to%20psychopatholog>. Acesso em: 3 abr. 2020.
- FERREIRA, M. C. Breve história da moderna psicologia social. *In: TORRES, C. V.; NEIVA, E. R. (Orgs.). Psicologia social: principais temas e vertentes*. Porto Alegre: Artmed, 2011.
- GALVAO-COELHO, N. L.; SILVA, H. P. A.; SOUSA, M. B. C. Resposta ao estresse: II. Resiliência e vulnerabilidade. *Estud. psicol., Campinas*, v. 20, n. 2, jun. 2015.
- GARCIA, L. P. Uso de máscara facial para limitar a transmissão da COVID-19. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 29, n. 2, abr./jun. 2020. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-294X2015000200072&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 11 abr. 2020.
- GOLEMAN, D. *Inteligência Social: o Poder das Relações Humanas*. Rio de Janeiro: Campus, 2006.
- HOLMES, E. A. *et al.* Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science. **Lancet Psychiatry**, Nova Iorque, v. 7, n. 6, 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(20\)30168-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(20)30168-1/fulltext). Acesso em: 11 abr. 2020.
- KISSLER, S. *et al.* **Social distancing strategies for curbing the COVID-19 epidemic**. **MedRxiv**, mar. 2020 Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20041079v1.full.pdf>. Acesso em: 14 mai. 2020.
- LAI, J. *et al.* Factors Associated with Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. **JAMA**, Nova Iorque, v. 3, n. 3, mar. 2020. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2763229>. Acesso em: 28 abr. 2020.

- LI, W. *et al.* Progression of Mental Health Services during the COVID-19 Outbreak in China. **Int. J. Biol. Sci.**, Ivyspring, v. 16, n. 10, mar. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7098037/>. Acesso em: 3 mai. 2020.
- OLIVEIRA, W. K. *et al.* Como o Brasil pode deter a COVID-19. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 29, n. 2, abr. 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/ress/v29n2/2237-9622-ress-29-02-e2020044.pdf>. Acesso em: 23 abr. 2020.
- RUBIN, G. J. The psychological effects of quarantining a city. **BMJ**, Londres, v. 368, n. 313, 2020. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m313>. Acesso em: 9 mai. 2020.
- SARRIERA, J. C. (Org.). **Psicologia Comunitária: estudos atuais**. Porto Alegre: Sulina, 2010.
- SHIGEMURA, J. *et al.* Public responses to the novel 2019 coronavirus (2019-nCoV) in Japan: Mental health consequences and target populations. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, Tóquio, v. 74, n. 4, fev. 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/pcn.12988>. Acesso em: 6 mai. 2020.
- SPINK, M. J. P.; CORDEIRO, M. P. Psicologia social: a diversidade como expressão da complexidade. In: SOUZA, M. R.; LEMOS, F. C. S. Lemos (Orgs.). **Psicologia e compromisso social: unidade na diversidade**. São Paulo: Escuta, 2009.
- SPRANG, G.; SILMAN, M. Posttraumatic stress disorder in parents and youth after health-related disasters. **Disaster Med Public Health Prep**, Cambridge, v. 7, n. 1, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24618142/>. Acesso em: 12 mai. 2020.
- STEFANA, A. *et al.* The COVID-19 pandemic brings a second wave of social isolation and disrupted services. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, Verlag, v. 0, n.0, mai. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7227800/>. Acesso em: 5 mai. 2020.
- TAYLOR, S. E.; STANTON, A. Coping resources, coping processes, and mental health. **Annual Review of Clinical Psychology**, Palo Alto, v. 3, n. 1, abr. 2007. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.clinpsy.3.022806.091520?journalCode=clinpsy#:~:text=Researchers%20have%20identified%20stable%20individual,%20Desteem%2C%20and%20social%20support>. Acesso em: 12 mar. 2020.
- XIANG, Y. T. *et al.* Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak is urgently needed. **Lancet Psychiatry**, Nova Iorque, v. 7, n. 3, fev. 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(20\)30046-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(20)30046-8/fulltext). Acesso em: 12 mar. 2020.

8

Sistema Nervoso como alvo potencial da COVID-19: mecanismos virais e celulares da neuroinvasividade e da neuropatogênese e manifestações clínicas

Laila Caraline de Almeida Coelho

Lucas da Silva Almeida Xavier

Maria de Lourdes Ferreira Medeiros de Matos

Considerações iniciais

A infecção pelo coronavírus SARS-CoV-2 tornou-se pandêmica devido à sua alta taxa de transmissão, gerando uma vulnerabilidade em todo o mundo, durante o recente surto de COVID-19. Existem evidências crescentes, expostas em artigos científicos, demonstrando que os coronavírus, nem sempre, estão confinados ao trato respiratório e que, também, podem invadir o sistema nervoso central e periférico, induzindo doenças neurológicas.

Numerosos pacientes com COVID-19 apresentaram sinais neurológicos como cefaleia, náusea e vômitos, além da associação de perda do controle involuntário da respiração no tronco cerebral, revelando que a doença pode ser ainda mais alarmante do que se pensa. Alguns coronavírus foram capazes de se propagarem, por meio de conexões, as sinapses do centro cardiorrespiratório medular. a partir dos receptores mecânicos e quimiorreceptores no pulmão e nas vias aéreas respiratórias inferiores (LI *et al.*, 2020).

A extensão e a gravidade desses problemas ficaram sob o radar da maioria das pessoas, inclusive dos médicos, porque essas anormalidades neurológicas podem não ser reconhecidas como tal quando aparecem.

Neuropatogênese e progressão do vírus no sistema nervoso central

Embora o mecanismo exato ainda não tenha sido esclarecido, o SARS-CoV-2 pode utilizar três diferentes vias possíveis para envolver o sistema nervoso. Para Baig *et al.* (2020), a disseminação hematogênica da circulação sistêmica para a circulação cerebral é um trajeto provável para o SARS-CoV-2 atingir o cérebro, pois seu fluxo mais lento é propício ao vírus, danificando o endotélio capilar e obtendo acesso ao órgão.

Já Netland *et al.* (2020) consideram a disseminação por meio de uma via ligada à placa cribiforme do osso etmoide, próxima ao bulbo olfatório, justificada pela existência de pacientes afetados por COVID-19 em fase inicial que apresentaram perda de olfato e paladar acompanhados de sinais e sintomas neurológicos. Eles também suspeitam de que a infecção direta por SARS-CoV do sistema nervoso central humano possa ocorrer em alguns casos.

Baig *et al.* (2020) postulam, também, um modelo de disseminação neuronal pela invasão de coronavírus, no qual o vírus, por meio do mecanismo de transporte ativo, infecta um neurônio periférico e terminais sinápticos, levando-o, por meio de transporte retrógrado, para o corpo da célula neuronal, em áreas remotas do cérebro.

A entrada do SARS-CoV, nas células humanas, é mediada, principalmente, pela enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), que é expressa no epitélio das vias aéreas humanas, parênquima pulmonar, endotélio vascular, células renais e células do intestino delgado (HAMMING *et al.*, 2004).

Walls *et al.* (2020) descreveram que o SARS-CoV-2 possui uma proteína de superfície com alta afinidade de ligação à ECA-2. Essa enzima é fortemente expressa em duas áreas estreitamente envolvidas na regulação do ciclo respiratório: na medula ventrolateral e no núcleo do trato solitário (DOOBAY *et al.*, 2007).

A afinidade do vírus pelo bulbo olfatório é provavelmente mediada por um mecanismo diferente, ainda não identificado. Em roedores, a exposição trans-nasal ao SARS-CoV resultou na rápida detecção do vírus no córtex piriforme e infralímbico, nos gânglios da base e no mesencéfalo, ambos com conexões neuronais diretas com o bulbo olfatório. Após o vírus estar estabelecido no cérebro, ocorre a disseminação ao longo das vias de neurotransmissores, como o sistema serotoninérgico da rafe dorsal, ou, hematogenicamente, pelos espaços de Virchow-Robin (NEETLAND *et al.*, 2008).

O SARS-CoV induz diretamente a morte neuronal no centro respiratório da medula, por meio de uma regulação positiva da resposta das citocinas IL-1, IL-6 e TNF alfa, possivelmente por resposta inflamatória ou autofagia (MCGRAY JR *et al.*, 2007).

Manifestações neurológicas da COVID-19

Arbour *et al.* (1999, 2000) demonstraram, há 20 anos, que alguns coronavírus humanos são capazes de induzir infecção aguda e persistente em células neuronais humanas, oligodendrócitos e neuroglia.

Mao *et al.* (2020) realizaram um estudo em Wuham, na China, colhendo dados clínicos de 214 pacientes com COVID-19. Um total de 36,4% desses indivíduos demonstrou sintomas neurológicos que incluíram cefaleia, comprometimento da consciência, ataxia, doença cerebrovascular aguda, convulsões, hiposmia, hipogeusia e neuralgias. Os dados sugerem que pacientes com apresentações sistêmicas mais graves possuíam maior probabilidade de apresentar sintomas neurológicos, como doenças cerebrovasculares agudas (5,7% vs. 0,8%), consciência prejudicada (14,8% vs. 2,4%) e lesão muscular esquelética (19,3% vs. 4,8%), em comparação com aqueles com formas mais leves da infecção.

Os sinais e sintomas neurológicos observados na COVID-19 podem ser uma manifestação da hipóxia e da acidose respiratória e metabólica em um

estágio avançado da doença, mas é necessário um diagnóstico diferencial desses casos, o que poderia salvar vidas. Essa distinção também parece ser importante para a seleção de um esquema de tratamento, pois esses exigiriam terapias mais específicas e agressivas em comparação aos outros quadros da doença (BAIG *et al.*, 2020).

Acometimento do sistema nervoso periférico e COVID-19

No estudo observacional realizado por Xu *et al.* (2020), compreendendo 214 pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19, 8,9% apresentaram sintomas do sistema nervoso periférico, incluindo hipoguesia, hiposmia, hipoplasia e neuralgia. As queixas mais comuns foram hipoguesia e hiposmia.

Giacomelli *et al.* (2020) observaram que anosmia e, secundariamente, distúrbios do paladar parecem ser altamente prevalentes em pessoas com COVID-19, mesmo na ausência de sintomas nasais, e podem aparecer repentinamente.

A prevalência de disfunção olfativa e gustativa foi analisada em um registro de caso de 12 hospitais europeus. Um total de 417 pacientes com quadros de leves a moderados de COVID-19 completaram o estudo. 85,6% e 88% deles descreveram distúrbios do olfato e do paladar, respectivamente, e a disfunção olfativa foi o sintoma inicial em 12%. 18% dos pacientes não apresentavam coriza ou obstrução nasal, mas, nesse subgrupo, 80% apresentavam anosmia ou hiposmia (LECHIEN *et al.*, 2020).

Com base na literatura atual, Montalvan *et al.* (2020) revisaram doze casos de Síndrome de Guillain-Barré que foram relatados em pacientes com infecção por COVID-19. O intervalo entre o início da doença viral e o desenvolvimento dos sintomas, nesses relatos, foi de aproximadamente dez dias. A maioria apresentou parestesia e tetraparesia flácida progressiva e mostrou dissociação albumina-citológica no estudo do LCR. O subtipo de polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda foi mais comumente observado, e a imunoglobulina foi o tratamento de escolha em todos esses relatórios. Alguns desses pacientes necessitaram de ventilação mecânica.

Existem relatos, na literatura, que documentaram polineuropatia aguda em pacientes infectados com SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2. Kim. *et*

al. (2007) já haviam postulado a polineuropatia autoimune aguda desencadeada por infecção por coronavírus.

O mecanismo de neuropatia relacionada à SARS-CoV-2 precisa ser esclarecido. O desenvolvimento de polineuropatias axonais, no contexto de uma infecção viral, sugere que o vírus pode causar uma reação inflamatória neural por mimetização imune ou se apresentar como parte de uma síndrome de resposta inflamatória (KIM *et al.*, 2020), contudo devem ser excluídos os seguintes diagnósticos diferenciais: polineuropatia do doente crítico, bloqueio neuromuscular prolongado, deficiências vitamínicas, distúrbios eletrolíticos e distúrbios neuromusculares relacionados a medicamentos (MAO *et al.*, 2020).

Sintomas neurológicos inespecíficos e possivelmente de caráter sistêmico

Fadiga, cefaleia, mialgia e tontura são os sintomas não específicos mais frequentes. No estudo de Mao *et al.* (2020), em Wuhan, 36,4% apresentaram algum tipo de manifestação neurológica, categorizada como envolvimento do sistema nervoso central (24,8%), periférico (10,7%) e musculoesquelético (10,7%). Os sintomas neurológicos mais comuns foram tontura (36 casos), dor de cabeça (28 casos), hipogeusia (12 casos) e hiposmia (5 casos). Foram mais frequentes em pacientes graves com COVID-19 (45,5% vs. 30%).

Dor de cabeça é o sintoma mais comum. Na série de Guan *et al.* (2020), com mais de 1.000 pacientes com COVID-19, 13,6% relataram dor de cabeça (15% em formas graves). A intensidade da dor é descrita como leve, mesmo quando os detalhes clínicos estão incompletos. Esses estudos não mencionam se os pacientes tinham histórico de dor de cabeça primária (enxaqueca) ou sinais meníngeos. Ainda nessa série, 15% dos pacientes relataram mialgia, 13,7% apresentaram níveis elevados de creatina quinase (19% nos casos graves) e dois casos de rabdomiólise (0,2%) foram citados em pacientes com COVID-19 não grave.

Rabdomiólise, aumento da creatinoquinase e falência de múltiplos órgãos também foram descritos como uma complicação tardia do COVID-19 por Jin e Tong (2020).

Doenças cerebrovasculares e COVID-19

A série de casos em Wuhan, de Mao *et al.* (2020), revelou 14 acidentes vasculares encefálicos em 214 pacientes com COVID-19. Os dados mostraram que pacientes mais propensos a manifestarem doenças cerebrovasculares agudas eram aqueles com apresentação sistêmica grave e fatores de risco cardiovasculares pré-existent.

Segundo Li *et al.* (2020), pacientes idosos com fatores de risco vasculares parecem ter maior risco de desenvolver complicações cerebrovasculares, ao desenvolver COVID-19, do que pessoas mais jovens sem comorbidades.

Em um estudo retrospectivo, de 221 pacientes, em Wuhan, com COVID-19, 11 (5%) apresentaram AVC isquêmico; um (0,5%), trombose cerebral dos seios venosos; e um (0,5%), uma hemorragia cerebral. Os fatores de risco para acidente vascular cerebral foram: idade avançada (idade média: 71,6 anos), COVID-19 grave, história prévia de hipertensão, de diabetes ou de doença cerebrovascular, ou resposta inflamatória e procoagulante acentuada (aumento Proteína C reativa e dímero D, respectivamente). A mortalidade foi de 38%. (LI *et al.*, 2020).

Cinco pacientes com acidente vascular cerebral (80% isquêmico), que apresentavam formas graves de COVID-19, com níveis aumentados de dímero D, de trombocitopenia e de envolvimento de múltiplos órgãos são descritos na série de Mao *et al.* (2020).

Em relação à fisiopatogênese, sabe-se que o SARS-CoV-2 se liga aos receptores ECA2 nas células endoteliais, o que pode levar a um aumento da pressão arterial, que, juntamente com a presença de trombocitopenia e de distúrbios hemorrágicos, é um fator que pode contribuir para o aumento do risco de AVC isquêmico e hemorrágico em pacientes com COVID-19. A síndrome da tempestade com citocinas pode ser outro fator de risco para derrame (OROZCO-HERNÁNDEZ *et al.*, 2020).

Uma metanálise de oito estudos da China, feita por Yang *et al.* (2020), incluiu 46.248 pacientes infectados e mostrou que as comorbidades mais prevalentes foram hipertensão arterial sistêmica (17%) e diabetes mellitus (8%), seguidas por doenças cardiovasculares (5%). De acordo com Guo *et al.* (2020), existem evidências extensas de que a gravidade da infecção por COVID-19, em humanos, esteja diretamente relacionada à presença dessas comorbidades

cardiovasculares, que predispõem à doença de grandes vasos. Essa associação aparente entre COVID-19 e acidente vascular cerebral, no entanto, provavelmente, deve-se ao fato de que ambas as condições compartilham fatores de risco semelhantes.

Poucos casos relataram esse tipo de acometimento em pacientes sem fatores de risco vasculares, e, nesses, a hipercoagulabilidade, induzida por SARS-CoV-2, pode ser o mecanismo mais importante da doença cerebrovascular (PANIGADA *et al.*, 2020).

Encefalite aguda e COVID-19

O SARS-COV-2 deve ser incluído no diagnóstico diferencial de encefalite, junto com outros vírus neurotrópicos, como a família herpes simplex, varicela zoster ou vírus do Nilo Ocidental, entre outros. Os sintomas da encefalite incluem febre, dor de cabeça, convulsões, distúrbios comportamentais e nível alterado de consciência. O diagnóstico precoce é crucial para garantir a sobrevivência, pois esses sintomas também podem ocorrer em pacientes com COVID-19, com pneumonia e com hipóxia grave (OROZCO-HERNÁNDEZ *et al.*, 2020).

Um caso de encefalite foi publicado em um paciente de 56 anos de Wuhan, que foi diagnosticado com COVID-19, em janeiro de 2020. Ele foi internado em uma unidade de terapia intensiva e apresentou uma diminuição do nível de consciência, sendo realizada uma TC cerebral normal. O diagnóstico de encefalite foi confirmado por meio do isolamento de SARS-CoV-2, no líquido cefalorraquidiano, usando técnicas de sequenciamento genômico (MORIGUCHI *et al.*, 2020).

Um segundo caso de meningoencefalite foi descrito em um japonês de 24 anos, com sintomas de COVID-19, que apresentou convulsões epiléticas generalizadas e diminuição do nível de consciência. O RNA da SARS-CoV-2 não foi detectado na nasofaringe, mas no líquido cefalorraquidiano, usando RT-PCR. A análise do líquido cefalorraquidiano revelou 12 células / μL (10 mononucleares e duas polimorfonucleares). Áreas hiperintensas foram observadas na RM do cérebro no ventrículo lateral direito, na região mesial do lobo temporal e no hipocampo. O paciente necessitou de ventilação mecânica invasiva devido à pneumonia e às múltiplas crises generalizadas que apresentou (MORIGUCHI *et al.*, 2020).

Encefalopatia e COVID-19

A encefalopatia é uma síndrome transitória da disfunção cerebral que se manifesta como comprometimento agudo ou subagudo do nível de consciência. O risco de ter um estado mental alterado associado ao COVID-19 é maior em pessoas com idade avançada ou com deterioração cognitiva prévia, bem como naquelas com fatores de risco vasculares (hipertensão) e com comorbidades anteriores (MAO *et al.*, 2020).

Pacientes com dano neurológico prévio e sintomas respiratórios agudos têm maior risco de encefalopatia como sintoma inicial do COVID-19, já que sofrem de hipóxia grave, que é um fator de risco para encefalopatia (GUAN *et al.*, 2020).

No estudo de Mao *et al.* (2020), 15% dos pacientes com COVID-19 grave apresentaram nível alterado de consciência, e apenas 2,4% nas formas leves.

A encefalopatia associada ao COVID-19 pode ser devido a causas tóxicas e metabólicas e ao efeito de hipóxia ou de drogas. Outro mecanismo indireto associado é a presença de crises subclínicas. Foi descrito um caso com o COVID-19 que apresentava um quadro encefalopático, incapaz de seguir ordens verbais. O eletroencefalograma mostrou ondas lentas difusas na região temporal bilateral (FILATOV *et al.*, 2020).

Achados patológicos são edema cerebral na ausência de inflamação do líquido cefalorraquidiano, que foi detectado em necropsias de indivíduos que morreram de COVID-19. O tratamento é sintomático e inclui controle da febre, tratamento da hipóxia ou uso de medicamentos antiepiléticos (XU *et al.*, 2020)

Considerações finais

Por estarmos em uma fase de aprendizado do que a COVID-19 apresenta, de como a doença é diferentes dos casos afetados por SARS-CoV relatados no passado, além do fato de a pandemia ainda estar em vigor no momento, uma linha do tempo detalhada da manifestação neurológica sindrômica no COVID-19 surgirá à medida que mais estudos forem publicados sobre casos complicados e não complicados.

Como a maioria dos coronavírus possui estrutura viral e trajeto de infecção semelhantes, especialmente entre SARS-CoV e SARS-CoV-2, talvez os mecanismos encontrados anteriormente também sejam aplicáveis para a atual pandemia, restando esclarecer se a possível invasão de SARS-CoV2 é parcialmente responsável pela falha respiratória aguda de pacientes com COVID-19.

Por isso, o entendimento dos mecanismos patogênicos subjacentes à invasão do SNC seja revelado com o tempo, havendo uma necessidade urgente de se ter uma distinção entre pacientes com COVID-19 afetados neurologicamente e aqueles que não exibem os sinais e sintomas de envolvimento do SNC.

A maior parte dos déficits neurológicos importantes ocorre em pacientes graves com COVID-19, então um diagnóstico diferencial precoce poderia preservar vidas em pacientes portadores. Um biomarcador no LCR ou soro dos pacientes com déficit neurológico da COVID-19 teria sido ideal para diagnosticar casos de COVID-19 com envolvimento do SNC, mas, com a indisponibilidade de tais métodos, até o momento, todas as formas possíveis para incluir ou excluir os casos COVID-19 com dano neurológico precisam ser implementados.

Referências

- ARBOUR, Nathalie *et al.* Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. **Journal of Virology**, v. 74, n.19, out. 2000. Disponível em: <https://jvi.asm.org/content/74/19/8913>. Acesso em: 14 jun. 2020.
- BAIG, Abdul Mannan *et al.* Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 11, n. 7, mar. 2020. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acchemneuro.0c00122>. Acesso em: 14 jun. 2020.
- BAIG, Abdul Mannan. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. **CNS Neurosci Ther**, v. 26, n. 5, mai. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7163592/>. Acesso em: 14 jun. 2020.
- DOOBAY, Marc F. *et al.* Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol**, v. 292, n. 1, 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1761128/>. Acesso em: 14 jun. 2020.
- FILATOV, Asia *et al.* Neurological complications of coronavirus (COVID-19): encephalopathy. **Cureus**, v. 12, n. 3, mar. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7170017/>. Acesso em: 14 jun. 2020.

- GIACOMELLI, Andrea *et al.* Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. **Clin Infect Dis**, ctaa. 330, mar. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32215618/>. Acesso em 14 jun. 2020.
- GUAN, Wei-jie *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **N Engl J Med**, v. 382, n. 18, fev. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7092819/>. Acesso em: 14 jun. 2020.
- GUO, Junyi *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: a viewpoint on the potential influence of angiotensin-converting enzyme Inhibitors/ Angiotensin receptor blockers on onset and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. **J. Am. Heart Assoc.**, v. 9, n. 7, abr. 2020. Disponível em: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.120.016219?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&. Acesso em: 14 jun. 2020.
- HAMMING, I. *et al.* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. **J Pathol**, v. 203, n. 2, jun. 2004. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7167720/>. Acesso em: 14 jun. 2020.
- JIN, Min; TONG, Qiaoxia. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with 2019 novel coronavirus disease. **Emerg Infect Dis**, v. 26, n. 7, mar. 2020. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/7/20-0445_article. Acesso em: 14 jun. 2020.
- KIM, Jee Eun *et al.* Neurological complications during treatment of middle east respiratory syndrome. **J. Clin. Neurol**, v. 13, n. 3, jul. 2017. Disponível em: <https://thejcn.com/DOIx.php?id=10.3988/jcn.2017.13.3.227>. Acesso em: 14 jun. 2020.
- LECHIEN, Jerome R. *et al.* Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, v. 1, n. 11, abr. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7134551/>. Acesso em: 14 jun. 2020.
- LI, Kun *et al.* Middle East respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. **J Infect Dis**, v. 213, n. 5, mar. 2016. Disponível em: <https://academic.oup.com/jid/article/213/5/712/2459340>. Acesso em: 14 jun. 2020.
- MAO, Ling. *et al.* Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. **JAMA Neurol**, v. 77, n. 6, abr. 2020. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2764549>. Acesso em: 14 jun. 2020.
- MCGRAY JR, Paul B. *et al.* Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus. **J. Virol**, v. 81, n. 2, p. 813-82, jan. 2007. Disponível em: <https://jvi.asm.org/content/81/2/813.long>. Acesso em: 14 jun. 2020.
- MONTALVAN, Victor *et al.* Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: a systematic review. **Clin Neurol Neurosurg**, v. 194, mai. 2020. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7227498/>. Acesso em: 14 jun. 2020.
- MORIGUCHI, Takeshi *et al.* A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. **Int J Infect Dis**, v. 94, mai. 2020. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201-9712\(20\)30195-8](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201-9712(20)30195-8). Acesso em: 09 set. 2020.

- NETLAND, Jason *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. **J Virol**, v. 82, n. 15, p. 7264-7275, jul. 2008. Disponível em: <https://jvi.asm.org/content/82/15/7264>. Acesso em: 14 jun. 2020.
- OROZCO-HERNÁNDEZ, Juan Pablo, MARIN-MEDINA, Daniel Stiven, SÁNCHEZ-DUQUE, Jorge Andrés. Manifestaciones neurológicas de la infección por SARS-CoV-2 [Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection]. **Semergen**, mai. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211628/>. Acesso em: 14 jun. 2020.
- PANIGADA, Mauro *et al.* Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit. A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. **J. Thromb. Haemost.**, abr. 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.14850>. Acesso em: 14 jun. 2020.
- WALLS, Alexandra C. *et al.* Structure, function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. **Cell**, v. 181, n. 2, abr. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420302622>. Acesso em: 14 jun. 2020.
- XU, Xiao-Wei *et al.* Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. **BMJ**, fev. 2020. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m606.long>. Acesso em: 14 jun. 2020.
- XU, Zhe *et al.*, Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **Lancet Respir Med.**, v. 9, n. 4, p. 420-422, fev. 2020. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213-2600\(20\)30076-X](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213-2600(20)30076-X). Acesso em: 14 jun. 2020.
- YANG, Jing. *et al.* Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. **Int. J. Infect. Dis.**, v. 94, mar. 2020. Disponível em: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201-9712\(20\)30136-3](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201-9712(20)30136-3). Acesso em: 14 jun. 2020.

Os efeitos da COVID-19 no Brasil: o que se espera para a população de risco?

Ademir Hilário de Souza
Ana Paula Borges de Souza
Fernanda Castro Manhães

Considerações iniciais

A pandemia de COVID-19 gerou, de fato, uma crise na saúde global dos últimos tempos, preocupação que envolve todos os setores da sociedade. Dados estatísticos da Organização Mundial de Saúde (OMS, 2020), assim como do Centro de Operações de Emergências em Saúde Pública, do Ministério da Saúde, demonstram o risco global e o alto índice de contágio.

Assim, a COVID-19 não pode ser vista como um simples resfriado sem importância, mas, sim, como uma doença, um vírus de alto contágio que, até a primeira semana de maio, fez mais de 3.588.773 de infectados e mais de 260

mil óbitos em todo o mundo (OMS, 2020). Esses dados ressaltam a necessidade de se conhecer e de se promover diferentes reflexões por diversos olhares para que possam ser ampliadas as políticas de atendimento, de controle e de tratamento específicos para os grupos sociais de risco e mais vulneráveis.

Sabemos que determinados problemas de saúde apresentam maior intensidade em grupos sociais economicamente e culturalmente mais desassistidos. Dentre eles, destaca-se a população idosa, a que mais cresce no mundo, e mais afetada pela COVID-19.

Partindo desse contexto, entendemos que, cada vez mais, são necessárias análises que promovam debates sobre a temática em questão. O presente capítulo demonstra nosso esforço metodológico ao analisar os efeitos da COVID-19 no Brasil, tomando como objeto empírico a população de risco: os idosos. Nesse sentido, utilizamos, como metodologia, a pesquisa bibliográfica de estudos recentes sobre a doença, com o objetivo de aproximação da temática em questão; e um estudo qualitativo de natureza exploratória para formular “problemas mais precisos ou hipóteses pesquisáveis para estudos posteriores (GIL, 1989, p. 44).

Surgimento do epicentro da pandemia

O coronavírus é uma família de vírus respiratórios que, ocasionalmente, gera infecções respiratórias, sendo a segunda causa mais comum do resfriado, após o rinovírus (OPAS, 2020). O surto de novas doenças, causado pelo coronavírus, foi identificado, pela primeira vez, na cidade de Wuhan, na China, em dezembro de 2019, em um grupo de pacientes que apresentaram pneumonia viral (PEERI *et al.*, 2020, p. 02). Em janeiro de 2020, o novo coronavírus foi, originalmente, denominado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como 2019-nCov, e, mais tarde, renomeado como coronavírus 2 por síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), pelo Grupo de Estudo Coronavírus, que denominou a doença de coronavírus 2019 (COVID-19) (HARAPAN *et al.*, 2020).

Com avanço do vírus na China, em 30 de janeiro de 2020, foram confirmados 7.736 casos e 12.167 casos suspeitos no país, causando 1.370 casos graves e 170 mortes, e algumas dezenas de casos foram detectados em 18 países ao redor do mundo (BURKI, 2020), levando a OMS a declarar, nessa mesma data, o surto de COVID-19 como uma emergência de saúde pública

de interesse internacional (BURKI, 2020). “O mais alto nível de alerta da Organização, conforme previsto no Regulamento Sanitário Internacional” (OMS, 2020, s/p).

Após os casos identificados na China e em outros países, o vírus disseminou-se rapidamente, pelo mundo, causando o que muitos pesquisadores e gestores públicos têm chamado de uma das maiores crises e a mais nova ameaça à saúde global (PEERI *et al.*, 2020; HARAPAN *et al.*, 2020; OPAS, 2020). Diante do contexto de crise sanitária do novo coronavírus, em 11 de março de 2020, a COVID-19 foi caracterizada, pela OMS, como uma pandemia, devido a distribuição geográfica da doença (OPAS, 2020).

Apesar da crise na saúde, destaca-se que, ao todo, sete coronavírus humanos (HCoVs) já foram identificados, sendo eles: os que causam síndrome respiratória aguda grave, HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV; os que causam síndrome respiratória do Oriente Médio, MERS-CoV; e o mais recente, SARS-CoV-2, renomeado com a COVID-19 (OPAS, 2020).

Com o aumento da taxa de contágio pelo mundo, diversas pesquisas sobre o assunto têm sido produzidas por inúmeros campos científicos, no entanto há, ainda, um conhecimento limitado sobre o modo de transmissão do vírus (PEERI *et al.*, 2020). Um estudo realizado pelos autores Huang *et al.* (2020), com os primeiros pacientes diagnosticados com COVID-19, na China, revela que a transmissão do vírus de humano para humano pode acontecer pelas gotículas ou aerossóis infectados no epitélio respiratório. Na mesma gama, estudos do Centro para a Prevenção e Combate a Doenças da China, analisando os casos no país, tomando, por exemplo, o mês de fevereiro, identificou que a taxa de pacientes infectados avançava conforme a idade e doenças crônicas (AGÊNCIA BRASIL, 2020).

As altas taxas identificadas, em pessoas idosas, na China, acontecem devido às alterações do sistema imunológico dos indivíduos com 60 anos ou mais, que fazem com que elas sejam mais vulneráveis à incidência de doenças infecciosas e, com isso, há maior probabilidade de desenvolverem pneumonia e insuficiência respiratória por conta do dano alveolar (MORAES *et al.*, 2020).

É preciso entender que, apesar da alta taxa de contágio, a pandemia avança de maneiras diferentes, em países ao redor do mundo. A Europa tornou-se o centro da pandemia, especialmente a Itália, tendo em vista o grande número de infectados e de óbitos, nas primeiras 48 horas anteriores ao decreto de situação

de emergência, passando de 41.035 casos de mortes, em 19 de março de 2020, nas regiões mais afetadas (ARMOCIDA *et al.*, 2020), para 215.858 casos, em 07 de maio de 2020 (MINISTERO DELLA SALUTE, 2020).

Diante do avanço da doença na Itália, em março, os casos, no país, ultrapassaram a China, marco inicial da COVID-19, o que a fez a nação com maior taxa de óbitos provocados pelo coronavírus. Nas regiões mais afetadas, o Sistema de Saúde Nacional da Itália chegou ao colapso, o que, para os autores Armocida *et al.* (2020, p. 253) seria “resultado de anos de fragmentação e de décadas de cortes nas finanças, privatização e privação de recursos humanos e técnicos”. Estudos revelam que algumas medidas tomadas pela Itália impactaram na alta taxa de contágio e de óbitos no país, por isso entendemos que destacar essas medidas gerais poderia ajudar-nos a pensar medidas de enfrentamento e planos futuros frente ao combate à COVID-19 no Brasil.

Como medidas de enfrentamento, os países, seguindo as normas da OMS, têm adotado o isolamento social, uma vez que a preocupação com o vírus está no seu poder de crescimento exponencial (MAIER; BROCKMANN, 2020). Muitos decretaram, como medida de isolamento social, a quarentena, em alguns países, de forma mais rígida e, em outros, de forma mais branda. Os impactos econômicos e, principalmente, sociais da epidemia são sentidos de diferentes formas pelos diferentes setores da sociedade.

Segundo estudos, o primeiro fator que poderia ter resultado na maior incidência de COVID-19, no país, está relacionado à demora em decretar quarentena. Segundo Charleaux (2020), na China, a quarentena foi estabelecida em 23 de janeiro, duas semanas depois do primeiro caso identificado. Já na Itália, o decreto veio após o registro de 7.300 casos. Se, por um lado, a China decretou medidas de quarentena mais rígidas para conter o avanço do vírus, por outro, a Itália, com medidas preventivas menos rígidas, teria propiciado a propagação do maior número de casos (CHARLEAUX, 2020).

É preciso destacar que a incidência massiva dos casos, na Itália, pode, também, ter aumentado a taxa de óbitos e de infectados no país, como aborda o epidemiologista da Universidade de São Paulo (USP). Segundo o médico, o fato de as infecções terem aparecido, ao mesmo tempo, em um número tão grande, dificultou a tarefa de contabilização por parte do Ministério da Saúde, o que parece-nos ter prejudicado a implementação de medidas de enfrentamento tardiamente (CHARLEAUX, 2020).

Dentre as características dos pacientes falecidos por COVID-19, divulgados pelo Ministério da Saúde da Itália, relacionados ao relatório de 29 de abril de 2020, os idosos são os que possuem maior taxa de óbito. Em sua grande maioria, a idade média é de 79 anos. Desses, 62% são homens, e 38%, mulheres (EPICENTRO, 2020). Além disso, em 60% dos casos, os pacientes tinham patologias pré-existentes. Segundo os dados do Instituto Superior de Saúde Epicentro, baseados nos prontuários médicos e nos cartões de óbito, as principais patologias identificadas foram, exclusivamente, neoplásicas, com doenças cardiovasculares como infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e patologias gastrointestinais como, por exemplo, colecistite, perfuração intestinal, obstrução intestinal e cirrose (EPICENTRO, 2020). Os sintomas mais comuns mencionados nos diagnósticos de hospitalização foram: a febre, a dispneia, a tosse, a diarreia e a hemoptise (EPICENTRO, 2020).

Sabemos que a população idosa corresponde ao primeiro grupo de risco da COVID-19 nos dados da OMS. Cabe-nos, aqui, analisar a estrutura etária da Itália, que vivencia o fenômeno do envelhecimento. De forma mais intensa, o país representa a segunda maior população de idosos no mundo, chegando a cerca de 15 milhões de pessoas com mais de 60 anos ou mais no país (CAMARGO *et al.*, 2014). Esse número, segundo Charleaux (2020), corresponde a 23% da população, o que nos parece ser, também, uma das causas de maior letalidade.

Com base na experiência italiana e chinesa, é possível analisar que grande parte dos expostos à COVID-19 possam ter sido infectados devido ao isolamento social tardio, como aconteceu na Itália. Na China, a partir de estudos desenvolvidos por pesquisadores sobre as medidas de distanciamento social, de contenção, de fechamento de cidades e de políticas de saúde com hospitais de campanha, vê-se que essas medidas podem ter contribuído para a taxa zero de COVID-19 local.

A crise da saúde global atinge muitos países, dentre eles o Brasil, que revela taxas de contágio maiores que muitas nações europeias. Pensando nisso, cabe-nos aqui, compreender, de modo geral os efeitos da COVID-19 no território nacional.

Efeitos da COVID-19 no Brasil

Quando analisamos a curva de contágio no contexto brasileiro, desde o primeiro caso, é possível perceber que o país perpassa também a crise sanitária gerada pela pandemia. O Governo Federal declarou a COVID-19 emergência de saúde pública em 03 de fevereiro, e, em 6 de fevereiro, foi aprovada a Lei de Quarentena (13.979), como uma das medidas de enfrentamento à COVID-19 no Brasil (CRODA *et al.*, 2020a).

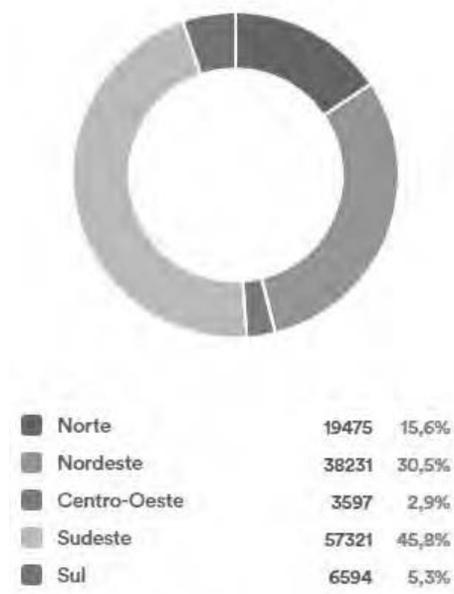
O primeiro caso confirmado no Brasil, segundo dados divulgados, foi registrado em São Paulo, no dia 26 de fevereiro, importado por um paulistano recém chegado da Itália. Seis dias após depois, (03/03), havia 488 suspeitos notificados (CRODA; GARCIA, 2020b). De acordo com o boletim epidemiológico publicado no dia 06 de março, o primeiro caso da região nordeste é confirmado; no dia 07, o primeiro caso da região centro-oeste, no Distrito Federal; e, no dia 11 de março, acontece a primeira medida da quarentena, o distanciamento social, levando à suspensão de aulas, de eventos públicos e de aglomerações (COE-COVID-19, 2020).

Segundo dados do Ministério da Saúde, até a primeira semana de maio, foram contabilizados 125.218 casos e 8.536 óbitos. O país, até a primeira semana de maio, havia ultrapassado a Bélgica e tornando-se o sexto com maior número de óbitos totais; e o segundo com maior número de óbitos por dia, o que faz com que alguns pesquisadores afirmem que o Brasil pode vir a ser o novo epicentro da pandemia, principalmente porque, embora o pico da doença, no país, ainda não tenha sido atingido, alguns estados já sofreram com o colapso do sistema de saúde.

Quando abordamos os casos de COVID-19 nas regiões do Brasil, precisamos considerar que a taxa de transmissibilidade acontece de maneira diferente em cada uma, e entendemos que é preciso levar alguns pontos em consideração, como: população de idosos; grupos sociais mais vulneráveis, como moradores das periferias do Brasil; e moradores de rua. Alguns estudos revelam que a COVID-19 tem colocado em evidência as desigualdades sociais e as disparidades regionais no país. Segundo os dados do Ministério da Saúde (BRASIL, 2020), no dia 05 de maio, o Sudeste era a região que concentrava o maior número de infectados, totalizando 57.321, seguido pelo Nordeste, com 38.231. O Norte apresentava 19.475 casos; o Sul, 6.594; e o

Centro-Oeste possuía a menor taxa de casos, 3.597, como podemos ver no gráfico a seguir:

Gráfico 1 – Casos por COVID-19



Fonte: Secretarias Estaduais de Saúde. Brasil, 2020.

Com o avanço da doença por todo território nacional, medidas de enfrentamento começaram a ser adotadas. Até o momento da confecção do presente capítulo, não existem ações farmacológicas e vacinas específicas que curem e impeçam a transmissão da COVID-19. Pensando nisso, a OMS tem recomendado algumas atitudes para a prevenção da doença, como: distanciamento social, higienização das mãos com água e sabão ou álcool em gel e o uso das máscaras cirúrgicas (COE-COVID19, 2020; SBPT, 2020).

O distanciamento social tem sido a principal medida da quarentena, sendo adotada pelos governos estaduais e municipais de todo o país, “restringindo atividades públicas, aglomerações, suspendendo temporariamente diversos serviços, como: escolas, comércio e serviços públicos não essenciais, e estimulando a população a ficar confinada em suas residências” (PIRES, 2020, p. 8).

Dentre os casos, destaca-se uma das cidades da América Latina, São Paulo, apresentando o maior número de casos confirmados, totalizando, até o dia 06 de maio, 39.928 casos confirmados e 3.206 óbitos. O índice de isolamento social na cidade, considerado, no início da pandemia, o mais rigoroso do país chegou a ficar entre 47% e 59% na taxa de isolamento (SÃO PAULO, 2020).

O que se espera para a população de risco?

Não é de hoje que a população idosa recebe maior atenção e preocupação das políticas públicas de saúde. A pandemia colocou mais uma vez em evidência a temática do envelhecimento. Sabemos que o envelhecimento se tornou uma realidade global que vem sendo discutida e percebida por diversos campos científicos desde a últimas décadas do século XX. Se, por um lado, a população idosa cresce a cada ano, por outro, mundialmente, os casos mais graves de COVID-19 e de morbidade têm sido registrados em pessoas com 60 anos ou mais (OMS, 2020).

Em nível nacional, de acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE (2018), o segmento idoso brasileiro representa, aproximadamente, 11,1% da população. Salgado (2007) afirma que o envelhecimento é fruto da sociedade na qual se habita, ou seja, além dos fatores de transição biológicas, cronológicas e psicológicas, por ser um processo natural e gradativo, que traz limitações e dificuldades ao indivíduo pelas múltiplas fragilidades que apresenta, ressalta-se a vulnerabilidade a doenças, que poderá trazer consigo a capacidade reduzida de recuperação.

Nesse processo de envelhecimento, sabemos que a população idosa está mais vulnerável a doenças infecciosas, pois as mudanças fisiológicas e biológicas ficam evidentes, principalmente no sistema imunológico, o que agrava a situação de contato com uma doença respiratória aguda grave. Tais constatações se confirmam ao se analisar as taxas de infecção em diversos países, bem como no Brasil. Apesar das diferenças na transmissibilidade dos casos em relação a tais indivíduos, esses compreendem parte do primeiro grupo de risco.

No Brasil, até a primeira semana de maio, os dados divulgados pelo Ministério da saúde, demonstram que, do total de vítimas identificadas, aproximadamente 69,2% tinham, 60 anos ou mais (PODER 360, 2020). Além disso,

como identificado em outros países os pacientes acima de 60 anos ou mais tinham alguma patologia pré-existente, como: diabetes e doenças respiratórias.

Em um estudo da Universidade Estadual Paulista (Unesp), os pesquisadores descobriram, nesse grupo de pacientes, a expressão do gene TRIB3 está reduzida nas células epiteliais do pulmão, alvo preferencial da COVID-19. O mesmo estudo apresenta dados de que a proteína TRIB3 tem a capacidade de inibir a infecção e a replicação de vírus semelhantes a COVID-19 (PBMED, 2020).

Percebemos que as ações de estratificação etária, apesar de positivas como organização do serviço, têm reforçado preconceitos da sociedade com os idosos (HAMMERSCHMIDT; SANTANA, 2020). A temática tem evidenciado estigmas reforçados por uma sociedade germofóbica.

O envelhecimento aparece, para muitos, como um problema médico. Por ser um processo complexo e de alterações na trajetória de vida das pessoas, cada contexto tem suas particularidades, que vão alterar o padrão de vida de cada um. Existe uma diversidade de questionamentos quando se pensa na representação do “ser idoso” e dos contextos que determinam a velhice, podendo ser analisados os fatores que propiciam a classificação e seu reconhecimento e legitimidade ou não como idoso, que, em sua maioria, denota uma visão preconceituosa.

A alta taxa de transmissibilidade e o número cada vez maior de óbitos dos idosos tem revelado uma percepção negativa deles, comprometendo a vivência e a interação entre as pessoas. Os aspectos culturais também interferem na maneira de olhar o envelhecimento e como o idoso vai-se constituir nesse meio (AMTHAUER; FALK, 2014, p. 815).

Uma preocupação com os idosos, em tempos de distanciamento social, é a configuração familiar, uma vez que muitos residem sozinhos ou com cônjuge e filhos, envolvendo ambiente familiar cogeracional ativo ou passivo para apoio social (HAMMERSCHMIDT; SANTANA, 2020). Na coabitação, os idosos podem assumir papel de cuidador de outros idosos dependentes.

Outra preocupação é com os idosos institucionalizados (HAMMERSCHMIDT; SANTANA, 2020). Pudemos identificar casos divulgados na Itália de um alto número de grupos de idosos que vieram a óbito que estavam institucionalizados em asilos.

Outro ponto a ser destacado é que os profissionais de saúde que estão na linha de frente do combate a COVID-19 têm enfrentando o aumento do risco das taxas de transmissibilidade nos hospitais. Dentre as taxas de óbitos, é possível perceber uma dupla vulnerabilidade de alguns desses trabalhadores: em primeiro, pelo contato com pacientes infectados nos hospitais, evidenciamos, em diversos estudos e reportagens, que o colapso gerado pela pandemia, no sistema de saúde global, revela, em alguns países, o descaso com o sistema público de saúde (SUS) e com a pesquisa científica.

Em segundo lugar, muitos profissionais de saúde, dentre eles os enfermeiros, tem mais 45 anos. Por isso, parece-nos que existe uma dupla vulnerabilidade, ao ser profissional de saúde e ao se enquadrarem em alguns casos em grupos de risco, uma vez que “são esses trabalhadores que provêm atendimento e cuidado aos doentes na linha de frente da batalha contra o coronavírus, colocando suas próprias vidas (e as de sua família) em risco” (PIRES, 2020, p. 09).

É preciso ressaltar que idosos em locais vulneráveis, como as áreas periféricas, estão mais susceptíveis à COVID-19. Com o colapso do sistema de saúde, no Brasil, e a precarização de hospitais do SUS, sem leitos para a internação de muitos pacientes que necessitam da unidade Intensiva de Terapia (UTI), os profissionais vivem um dilema: escolher quem terá direito a viver ou morrer, uma vez que os leitos não são suficientes, os casos crescem a cada dia e o sistema de saúde revela a maior crise sanitária dos últimos anos. A pandemia é uma realidade local e global que afeta a todos, no entanto as adversidades não são sentidas da mesma maneira, pois há grupos que são as mais suscetíveis a contrair o novo coronavírus e a sofrer suas consequências.

Considerações finais

Objetivou-se abordar reflexões para debater os efeitos da COVID-19 no Brasil. Diante dos dados apresentados sobre infectados e mortos, no mundo e por aqui, é preciso questionar: o que esperar para o Brasil?

Entendemos que, cada vez mais, são necessárias reflexões que promovam debates sobre a temática em questão. Diante do crescimento das taxas de transmissibilidade locais, precisamos considerar dois aspectos, a saber: 1) apesar das altas taxas de contágio e de morbidade dos indivíduos idosos, a COVID-19 não

é uma doença que atinge somente essa faixa-etária, sendo possível identificar casos assintomáticos e em jovens sem doenças graves pré-existentes. 2) A doença pode atingir qualquer pessoa, no entanto suas adversidades são sentidas de forma mais drásticas pelos grupos sociais mais vulneráveis, como: a população idosa, pessoas com doenças crônicas, população de rua e moradores de periferias, como revelam alguns estudos publicados.

Referências

- ADESÃO ao isolamento social em SP. **Governo de São Paulo**, 2020. Disponível em: <https://www.saopaulo.sp.gov.br/coronavirus/isolamento>. Acesso em: 20 mai. 2020.
- AGÊNCIA BRASIL. **Idosos formam público que mais preocupa devido ao coronavírus**. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020-03/por-que-coronavirus-preocupa-idosos>. Acesso em: 10 abr. 2020.
- AMTHAUER, Camila; FALK, João Werner. A compreensão da velhice e do envelhecer na voz dos profissionais de saúde da família. **Estud. interdiscipl. Envelhec.**, Porto Alegre, v. 19, n. 3, 2014. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/RevEnvelhecer/article/download/47868/33287>. Acesso em: 10 abr. 2020.
- ARMOCIDA, B. *et al.* The Italian health system and the COVID-19 challenge. **The Lancet Public Health**, v. 5, n. 5, mar. 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667\(20\)30074-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667(20)30074-8/fulltext). Acesso em: 20 mai. 2020.
- BURKI, T. K. Coronavírus in China. **Lancet Respir Med**, PMC, v. 8, n. 3, fev. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7130021/>. Acesso em: 20 mai. 2020.
- CAMARGO, B. V. *et al.* Representações sociais do envelhecimento entre diferentes gerações no Brasil e na Itália. **Revista Psicologia em Pesquisa**, Juiz de Fora, v. 8, n. 2, dez. 2014. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1982-12472014000200007. Acesso em: 20 mai. 2020.
- CHARLEAUX, J. P. **Por que a Itália superou o número de mortos da China**. Nexo. mar. 2020. Disponível em: <https://www.nexojornal.com.br/expresso/2020/03/20/Por-que-a-It%C3%A1lia-superou-o-n%C3%BAmero-de-mortos-da-China>. Acesso em: 10 abr. 2020.
- COE-COVID19. **Boletim Epidemiológico**. Secretária de Vigilância em Saúde. n. 15, 2020.
- CRODA, J. *et al.* COVID-19 no Brasil: vantagens de um sistema unificado de saúde socializado e preparação para conter casos. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, Uberaba, v. 53, abr. 2020a. Disponível em: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/7>. Acesso em: 20 mai. 2020.
- CRODA, J. H. R.; GARCIA, L. P. Resposta imediata da Vigilância em Saúde à epidemia da COVID-19. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 29, n. 1, mar. 2020b. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?pid=S1679-49742020000100001&script=sci_arttext&lng=en. Acesso em: 20 mai. 2020.

- EPICENTRO. **Caratteristiche dei pazienti deceduti positivi all'infezione da SARS-CoV-2 in Italia**. Epidemiologia para saúde pública: Instituto Superior de Saúde. Disponível em: <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-decessi-italia>. Acesso em: 10 abr. 2020.
- GIL, A. C. **Métodos e Técnicas de Pesquisa Social**. 2. ed. São Paulo: Atlas S.A., 1989.
- HAMMERSCHMIDT, K. S. A.; SANTANA, R. F. SAÚDE DO IDOSO EM TEMPOS DE PANDEMIA COVID-19. **Cogitare Enfermagem** [online], v. 25, 2020. Disponível em: <https://revistas.ufrpr.br/cogitare/article/view/72849/pdf>. Acesso em: 20 mai. 2020.
- HARAPAN, H. *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a literature review. **Journal of Infection and Public Health**, v. 13, n. 5, mai. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034120304329>. Acesso em: 20 mai. 2020.
- MAIER, B. F.; BROCKMANN, D. Effective containment explains subexponential growth in recent confirmed COVID-19 cases in China. **Science**, v. 368, n. 6492, mai. 2020. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/368/6492/742>. Acesso em: 20 mai. 2020.
- MINISTERO DELLA SALUTE. **COVID-19 Situazione in Italia**. Governo Italiano. Disponível em: <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5351&area=nuovoCoronavirus&menu=vuoto>. Acesso em: 20 mai. 2020.
- OPAS. **Folha informativa – COVID-19** (doença causada pelo novo coronavírus). Escritório Regional das Américas da Organização Mundial da Saúde. mai. 2020. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875. Acesso em: 20 mai. 2020.
- OPAS. Dúvidas sobre o novo coronavírus. **Nações Unidas Brasil**, fev. 2020. Disponível em: <https://nacoesunidas.org/tire-suas-duvidas-sobre-o-novo-coronavirus/>. Acesso em: 14 set. 2020.
- ORIENTAÇÕES da OMS para prevenção da COVID-19. **SBPT**, 2020. Disponível em: <https://sbpt.org.br/portal/COVID-19-oms/>. Acesso em: 20 mai. 2020.
- PBMED. COVID-19: estudo brasileiro identifica alvo potencial em grupos de risco. **Portal PBMED**, 2020. Disponível em: <https://pebmed.com.br/COVID-19-estudo-brasileiro-identifica-alvo-potencial-em-grupos-de-risco>. Acesso em: 20 mai. 2020.
- PEERI, N. C. *et al.* The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned?. **International journal of epidemiology**, v. 49, n. 3, fev. 2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/ije/article/49/3/717/5748175>. Acesso em: 20 mai. 2020.
- PIRES, R. R. C. **Os Efeitos sobre grupos sociais e territórios vulnerabilizados das medidas de enfrentamento à crise sanitária da COVID-19**: propostas para o aperfeiçoamento da ação pública. Brasília, IPEA, n. 33. 2020. Disponível em: <http://repositorio.ipea.gov.br/handle/11058/9839>. Acesso em: 20 mai. 2020.
- PODER 360. **Conheça a faixa etária dos mortos por COVID-19 no Brasil e em mais 5 países**. PODER 360. mai. 2020. Disponível em: <https://www.poder360.com.br/coronavirus/conheca-a-faixa-etaria-dos-mortos-por-COVID-19-no-brasil-e-em-mais-5-paises/>. Acesso em: 20 mai. 2020.

SALGADO, M. A. Os Grupos e a ação pedagógica do trabalho social com idosos. **Revista A terceira idade**. Estudos sobre envelhecimento. SESC/São Paulo. v.18, n. 39, jun. 2007. Disponível em: https://www.secsp.org.br/online/artigo/8732_OS+GRUPOS+E+A+ACAO+PEDAGOGICA+DO+TRABALHO+SOCIAL+COM+IDOSOS. Acesso em: 20 mai. 2020.

COVID-19 e o trato digestivo

Estela Tebaldi Batista de Almeida

Considerações iniciais

A doença causada pelo novo coronavírus é denominada como síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2). Nessa, temos como sintomas típicos e predominantes: febre, tosse e fadiga, com uma prevalência de 83,3%, 60,3% e 38% respectivamente. No entanto, além do acometimento do sistema respiratório, podem-se observar, também, sintomas nos sistemas neurológico e cardiovascular, disfunções gustatórias e olfativas, sintomas dermatológicos e reumatológicos, manifestações oftalmológicas, gastrointestinais e hepáticas, sendo essas duas últimas o foco de abordagem deste capítulo.

O acometimento do sistema digestivo foi evidenciado, pela primeira vez, por Xiao *et al.* (2020), que demonstrou que a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), que é o receptor para entrada celular do SARS-CoV-2, é

expressa de forma abundante nas células glandulares dos epitélios gástricos, duodenal e retal.

Desde então, diversas manifestações no trato gastrointestinal têm sido relatadas em pacientes com COVID-19, como diarreia, dor abdominal, náusea, vômitos e alterações hepáticas.

Fisiopatologia do acometimento no Sistema Digestivo

O ponto chave para o desenvolvimento do processo de infecção pelo SARS-CoV-2, no trato gastrointestinal, dá-se pela alta expressão da proteína transmembrana ACE2, principalmente no intestino delgado. Para melhor entendimento de como ocorre a entrada do vírus na célula intestinal, enterócito, é importante caracterizar a estrutura viral.

O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado do tipo RNA, de fita simples. Pertencente à família *Coronaviridae*. Em seu envelope, existem algumas proteínas, entre elas a proteína S (proteína Spike), proteína M (proteína de membrana) e a proteína E (proteína de envelope). Para completar a sua estrutura, em seu interior, encontra-se a fita simples de RNA e a proteína N (proteína nucleocapsídeo), que auxiliam na síntese e na duplicação do RNA.

O mecanismo de entrada do vírus, na célula do hospedeiro, inicia-se com a ligação da proteína S ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2). Após esse reconhecimento, as enzimas transmembrana protease serina (TMPRSS) e furina efetuam a clivagem da proteína S em picos S1 e S2 e permitem, assim, a fusão da membrana viral com a célula-alvo e a conseqüente entrada do RNA viral no citoplasma, pelo mecanismo de endocitose.

No intestino delgado, a ACE2 é encontrada na borda, em escova dos enterócitos, e o seu papel ainda não é totalmente compreendido, porém já foi demonstrado que essa proteína transmembrana participa da regulação na homeostase intestinal de aminoácidos, modulando a microbiota intestinal e influenciando a expressão de peptídeos antimicrobianos. Com a expressão da ACE2 alterada, no enterócito, pelo SARS-COV-2, a homeostase intestinal pode ser afetada, favorecendo a alteração do microbioma e a inflamação em baixo grau no trato gastrointestinal.

Mönkemüller *et al.* (2020) analisaram o envolvimento intestinal pela COVID-19 e elaboraram algumas hipóteses que justificariam a associação do SARS-CoV-2 ao receptor ACE2 pelos seguintes mecanismos: 1- nos enterócitos, os receptores da ACE2 poderiam exercer o papel de porta de entrada primária do vírus no organismo ou mesmo de forma secundária, a partir das secreções respiratórias deglutidas em pacientes previamente infectados. 2 - o bloqueio total ou parcial da ACE2 pelo vírus poderia levar a uma redução do transporte/absorção de aminoácidos nos enterócitos, culminando com um quadro semelhante à desnutrição. 3 - o funcionamento inadequado do intestino delgado poderia levar à alteração do microbioma e à inflamação local. Essa inflamação intestinal propiciaria o aumento da permeabilidade intestinal e, com isso, o aumento da captação de toxinas e antígenos bacterianos, o que poderia favorecer a manutenção da gravidade em alguns pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. 4 - algumas células do intestino delgado, como os linfócitos, as células dendríticas e macrófagos poderiam iniciar e propagar uma resposta inflamatória sistêmica, por meio da liberação de grande quantidade de citocinas. 5 - por último, a possibilidade de desequilíbrio do sistema imunológico inato do intestino, devido à inflamação intestinal e à alteração do microbioma.

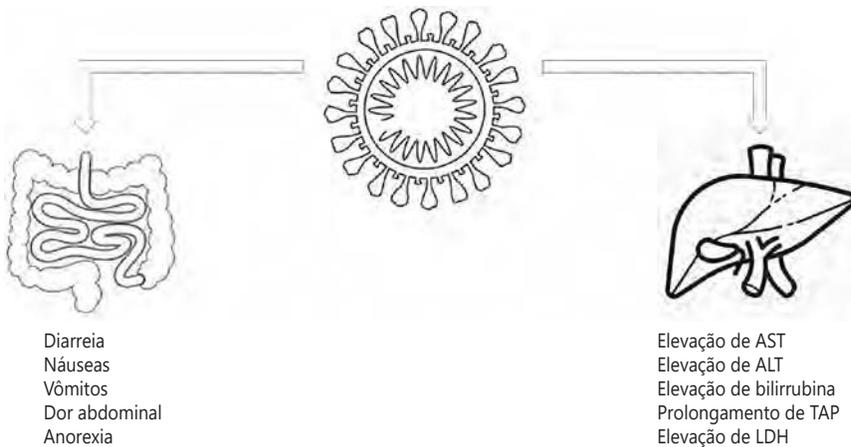
Em decorrência do envolvimento intestinal, foram detectadas partículas virais em amostras de fezes, aventando a possibilidade da transmissão fecal-oral.

Além do acometimento intestinal, estudos mostram que o fígado também pode ser afetado em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2. Foi observado que os colangiócitos apresentam uma expressão da ACE2 cerca de vinte vezes maior que nos hepatócitos, sendo, assim, uma possível via de dano hepático. No entanto, sabe-se que tanto as medicações utilizadas para o tratamento da infecção quanto a resposta inflamatória sistêmica no quadro do COVID-19 também poderiam causar as alterações das enzimas hepáticas.

Manifestações clínicas

A infecção pelo COVID19 pode gerar diversas alterações e sintomas no sistema digestivo, com acometimento do trato gastrointestinal e do fígado (Figura 1).

Figura 1 – Manifestações gastrointestinais e hepáticas em pacientes infectados por COVID-19



Fonte: Cha *et al.* (2020).

Os sintomas mais frequentes são diarreia, náuseas, vômitos e dor abdominal. Estima-se que esses ocorrem em cerca de 26% dos pacientes, porém, em algumas populações estudadas, tal prevalência chegou a 50%.

Dentre os sintomas citados acima, a diarreia é a apresentação mais comum (3,8-34%), seguida de náuseas e vômitos (3,9 -10,1%) e de dor abdominal (1,1 -2,2%). Suresh Kumar VC *et al.* (2020), em sua revisão, observou que a dor abdominal estava presente nos pacientes com infecção grave por COVID-19, com uma frequência sete vezes maior do que naqueles pacientes com menor gravidade, com isso aventando a possibilidade de que ela pode ser utilizada como um critério de gravidade. O sintoma ocorria em uma frequência de 1,9% a 5,8% dos infectados.

Desses pacientes que apresentaram problemas no trato gastrointestinal, cerca de 10% tiveram tal acometimento de forma isolada, sem associação com os sintomas do trato respiratório, o que, na maior parte das vezes, gerou atraso no diagnóstico de infecção por COVID-19.

Em relação ao acometimento hepático, observa-se alteração dos exames laboratoriais, com aumento da aspartato aminotransferase (AST), alanino aminotransferase (ALT) e elevação da bilirrubina total. O mecanismo para essas alterações ainda não está completamente elucidado, conforme já abordado acima, podendo envolver lesão direta nos hepatócitos, pela ação viral, pela hepatotoxicidade secundária às drogas e pela possibilidade de lesão hepática secundária à resposta inflamatória sistêmica e à lesão por hipóxia. Os pacientes com COVID-19 gravemente enfermos e que se apresentam com disfunção hepática grave também são mais propensos a ter um pior prognóstico.

George Cholankeril *et al.* (2020), em uma análise retrospectiva, identificaram que a presença de sintomas no trato gastrointestinal, durante a infecção por SARS-CoV-2, é um fator de risco para maior gravidade da doença e apresenta maior necessidade de hospitalização.

Manejo das manifestações do trato digestivo

Até o presente momento, não existe um protocolo de condução desses sintomas, porém, em uma revisão, foi abordado o tratamento sintomático para os casos de diarreia, utilizando terapia de reidratação oral para o adequado equilíbrio hidroeletrólítico; loperamida, a fim de minimizar o número de evacuações; probióticos, com objetivo de reduzir a disbiose da microbiota intestinal; e antiespasmódicos caso haja dor abdominal.

Em relação à disfunção hepática, a conduta também segue o suporte e o manejo clínico, não tendo, até o momento, uma terapia específica, porém vale ressaltar que, em casos de piora progressiva do dano hepático, devem-se investigar hepatites virais do tipo B e C e atentar-se à possibilidade de hepatotoxicidade medicamentosa.

Transmissão fecal-oral

A presença de partículas do vírus SARS-COV-2 em amostra de fezes foi observada, pela primeira vez, nos Estados Unidos. Desde então, tem-se investigado a possibilidade de transmissão do COVID-19 pela via fecal oral.

Dados recentes relatam a detecção de RNA viral nas amostras de fezes de 23 – 82% dos pacientes, mesmo após amostra respiratória negativa, o que sugere que as partículas virais sobreviveram por mais tempo no trato gastrointestinal do que no trato respiratório.

Vale ressaltar que o material viral foi encontrado em amostras de fezes, mesmo em pacientes que não apresentavam manifestações no trato gastrointestinal.

Apesar de todos esses dados, até o momento, não se tem comprovação da transmissão por essa via, entretanto, devido a todas as evidências citadas acima, temos o respaldo para reforçar a necessidade de higienização das mãos, de desinfecção dos banheiros e de pias e de se evitar o compartilhamento de banheiros com os membros da família, mesmo após finalizar o curso clínico da infecção, visto que a eliminação das partículas do vírus pelas fezes pode durar mais de 30 dias.

Patologia pré-existentes no trato gastrointestinal

Durante a pandemia por SARS-CoV-2, médicos e pacientes portadores de algumas patologias que acometem o sistema digestivo tiveram suas atenções dobradas, tanto pela possibilidade de maior risco de infecção, quanto pelo receio de manifestações com maior gravidade do COVID-19. Dentre essas patologias, encontram-se as doenças inflamatórias intestinais e as hepatopatias crônicas.

As doenças inflamatórias intestinais (DII), seja Doença de Crohn ou Retocolite Ulcerativa, são enfermidades inflamatórias crônicas, imuno-mediadas e com características autoimunes. Portadores dessas patologias têm risco aumentado de infecções oportunistas, especialmente os que recebem terapia imunossupressora e aqueles com mais de 50 anos, contudo, até o momento, sabe-se que o risco de infecção por COVID-19 desses pacientes com DII é

semelhante ao da população em geral. A respeito da terapia, as orientações quanto à manutenção ou à suspensão do tratamento, em caso de COVID-19, ainda são incertas, mas têm-se adotado as seguintes recomendações:

- Pacientes em uso de prednisona ≥ 20 g/dia, tiopurinas (6-mercaptopurina, azatioprina), metotrexato e tofacitinibe, se apresentarem resultado positivo para SARS-CoV-2 ou desenvolver COVID-19, a terapia deve ser suspensa. Sabe-se que as três últimas tendem a inibir a resposta imune do organismo a infecções virais;
- Pacientes em uso de derivados de aminossalicilatos devem manter a medicação, mesmo em casos de resultado positivo para SARS-CoV-2 ou tendo a COVID-19;
- Em casos de terapia com budesonida, não se deve diminuir a dose ou interromper o tratamento para prevenir a infecção por SARS-CoV-2, no entanto não se sabe se esta deve ser interrompida caso haja resultado positivo para SARS-CoV-2 ou o desenvolvimento de COVID-19;
- Pacientes em uso de terapia derivada do fator de necrose antitumoral (Infliximabe e Adalimumabe) devem interromper a terapia caso desenvolvam COVID-19, embora não seja certo se devem parar se apresentarem resultado positivo para SARS-CoV-2;
- No caso de pacientes em terapia, com vedolizumabe, é incerto se devem interromper o tratamento se apresentarem resultado positivo para SARS-CoV-2 ou se desenvolverem COVID-19;
- Em casos de uso de uestequinumabe, no entanto, devem interromper o tratamento se desenvolverem a doença;
- Nos pacientes com doença inflamatória intestinal que desenvolverem COVID-19 e a sua terapia for suspensa, os medicamentos para DII podem ser reiniciados após a resolução dos sintomas do COVID-19 e após dois testes de PCR darem negativo.

Pacientes com doença hepática crônica, muitas vezes, apresentam quadro de desnutrição e uma resposta imunológica inadequada, o que levanta a hipótese de esses pacientes serem considerados fatores de risco para o COVID-19, no entanto ainda não está claro até que ponto as doenças hepáticas crônicas devem ser

consideradas como fatores de risco, devido à escassez de estudos adequados. As orientações adotadas, até o momento, são de manutenção da terapia em casos de hepatite viral e até mesmo da terapia imunossupressora para hepatite autoimune e em pacientes pós-transplante hepático, assemelhando-se à orientação dada nas DII. Além disso, é indicada a realização de testes para SARS-CoV-2, em pacientes com hepatopatias com descompensação aguda e antes da realização de transplante hepático tanto nos receptores quanto nos doadores.

Considerações finais

Diante do exposto, pode-se concluir que o trato digestivo tem um acentuamento relevante na patologia do COVID-19, sendo embasado pelo tropismo do SARS-CoV-2 no trato gastrointestinal, na sua detecção positiva nas fezes, na presença dos sintomas gastrointestinais e nas alterações na bioquímica hepática. Com isso, em tempo de pandemia, deve-se atentar aos sintomas atípicos de apresentação da doença, como diarreia, náuseas e vômitos, visto que esses podem preceder ao início dos sintomas típicos, como a febre e os sintomas respiratórios. Além disso, é importante atentar às patologias pré-existentes no trato gastrointestinal que requerem um olhar diferenciado frente à infecção por SARS-CoV-2.

Referências

- BOETTLER, Tobias; NEWSOME, Philip N.; MONDELLI, Mario U.; MATICIC, Mojca; CORDERO, Elisa; CORNBERG, Markus; BERG, Thomas. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: easl-escmid position paper. **Jhep Reports**, Elsevier BV, v. 2, n. 3, jun. 2020. Disponível em: <https://easl.eu/news/care-of-patients-with-liver-disease-during-the-COVID-19-pandemic-easl-escmid-position-paper/>. Acesso em: 1 jun. 2020.
- CHA, Ming Han; REGUEIRO, Miguel; SANDHU, Dalbir s. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: a comprehensive review. **World Journal Of Gastroenterology**, Baishideng Publishing Group Inc., v. 26, n. 19, mai. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7243653/>. Acesso em: 11 jun. 2020.
- CHOLANKERIL, George; PODBOY, Alexander; AIVALIOTIS, Vasiliki Irene; PHAM, Edward A.; SPENCER, Sean P.; KIM, Donghee; AHMED, Aijaz. Association of Digestive Symptoms and Hospitalization in Patients With SARS-CoV-2 Infection. **American Journal Of Gastroenterology**, Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health), jun. 2020. Disponível em: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2020/07000/Association_of_Digestive_Symptoms_and.28.aspx. Acesso em: 9 set. 2020.

- EDER, Piotr; ŁODYGA, Michał; DOBROWOLSKA, Agnieszka; RYDZEWSKA, Grażyna; KAMHIEH-MILZ, Julian. Addressing multiple gastroenterological aspects of COVID-19. **Polish Archives Of Internal Medicine**, Towarzystwo Internistów Polskich/Polish Society of Internal Medicine, mai. 2020. Disponível em: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/15332>. Acesso em: 26 mai. 2020.
- FENG, Gong; ZHENG, Kenneth I.; YAN, Qin-Qin; RIOS, Rafael S.; TARGHER, Giovanni; BYRNE, Christopher D.; VAN POUCKE, Sven; LIU, Wen-Yue; ZHENG, Ming-Hua. COVID-19 and Liver Dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies. **Journal of Clinical and Translational Hepatology**, Xia & He Publishing, v. 8, n. 1, mar. 2020. Disponível em: <http://www.xiahepublishing.com/2310-8819/ArticleFullText.aspx?sid=2&id=10.14218%2fjCTH.2020.00018>. Acesso em: 26 mai. 2020.
- FU, Leiwen; WANG, Bingyi; YUAN, Tanwei; CHEN, Xiaoting; AO, Yunlong; FITZPATRICK, Thomas; LI, Peiyang; ZHOU, Yiguo; LIN, Yi-Fan; DUAN, Qibin. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis. **Journal Of Infection**, Elsevier BV, v. 80, n. 6, jun. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151416/>. Acesso em: 28 mai. 2020.
- HOLSHUE, Michelle L.; DEBOLT, Chas; LINDQUIST, Scott; LOFY, Kathy H.; WIESMAN, John; BRUCE, Hollianne; SPITTERS, Christopher; ERICSON, Keith; WILKERSON, Sara; TURAL, Ahmet. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. **New England Journal Of Medicine**, v. 382, n. 10, mar. 2020. Massachusetts Medical Society. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001191>. Acesso em: 1 jun. 2020.
- KUMAR, Vishnu Charan Suresh; MUKHERJEE, Samiran; HARNE, Prateek Suresh; SUBEDI, Abinash; GANAPATHY, Muthu Kuzhali; PATTHIPATI, Venkata Suresh; SAPKOTA, Bishnu. Novelty in the gut: a systematic review and meta-analysis of the gastrointestinal manifestations of COVID-19. **Bmj Open Gastroenterology**, BMJ, v. 7, n. 1, mai. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32457035>. Acesso em: 11 jun. 2020.
- MAO, Ren; QIU, Yun; HE, Jin-Shen; TAN, Jin-Yu; LI, Xue-Hua; LIANG, Jie; SHEN, Jun; ZHU, Liang-Ru; CHEN, Yan; IACUCCI, Marietta. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, Elsevier BV, v. 5, n. 7, jul. 2020. Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2468-1253%2820%2930126-6>. Acesso em: jun. 2020.
- MÖNKEMÜLLER, Klaus; FRY, Lucia; RICKES, Steffen. COVID-19, Coronavirus, SARS-CoV-2 and the small bowel. **Revista Española de Enfermedades Digestivas**, SEPD, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343593/>. Acesso em: 3 jun. 2020.
- ONG, John; YOUNG, Barnaby Edward; ONG, Sharon. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective. **Gut**, v. 69, n. 6, mar. 2020. BMJ. Disponível em: <https://gut.bmj.com/content/gutjnl/69/6/1144.full.pdf>. Acesso em: 1 jun. 2020.
- PAN, Lei; MU, Mi; YANG, Pengcheng; SUN, Yu; WANG, Runsheng; YAN, Junhong; LI, Pibao; HU, Baoguang; WANG, Jing; HU, Chao. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China. **The American Journal Of Gastroenterology**, Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health) v. 115, n. 5, mai. 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7172492/pdf/acg-publish_ahead_of_print-10.14309_ajg.0000000000000620.pdf. Acesso em: 1 jun. 2020.

- PERLOT, Thomas; PENNINGER, Josef M. ACE2 – From the renin-angiotensin system to gut microbiota and malnutrition. **Microbes And Infection**, Elsevier BV, v. 15, n. 13, nov. 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S128645791300155X?via%3Dihub>. Acesso em: 12 jun. 2020.
- TIAN, Yuan; RONG, Long; NIAN, Weidong; HE, Yan. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, Wiley, v. 51, n. 9, p. mar. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7161803/pdf/APT-51-843.pdf>. Acesso em: 25 mai. 2020.
- XIAO, Fei; TANG, Meiwen; ZHENG, Xiaobin; LIU, Ye; LI, Xiaofeng; SHAN, Hong. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. **Gastroenterology**, Elsevier BV, v. 158, n. 6, mai. 2020. Disponível em: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(20\)30282-1/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(20)30282-1/fulltext). Acesso em: 1 jun. 2020.
- YEO, Charleen; KAUSHAL, Sanghvi; YEO, Danson. Enteric involvement of coronaviruses: is faecal oral transmission of sars-cov-2 possible? **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, Elsevier BV, v. 5, n. 4, abr. 2020. Disponível em: <https://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253%2820%2930048-0/fulltext#%20>. Acesso em: 26 mai. 2020.
- ZINGONE, Fabiana; SAVARINO, Edoardo Vincenzo. Viral screening before initiation of biologics in patients with inflammatory bowel disease during the COVID-19 outbreak. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, Elsevier BV, v. 5, n. 6, jun. 2020. Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2468-1253%2820%2930085-6>. Acesso em: 1 jun. 2020.
- ZHOU, Fei; YU, Ting; DU, Ronghui; FAN, Guohui; LIU, Ying; LIU, Zhibo; XIANG, Jie; WANG, Yeming; SONG, Bin; GU, Xiaoying. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, Elsevier BV, v. 395, n. 10229, mar. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171076/>. Acesso em: 1 jun. 2020.
- ZHOU, Zili; ZHAO, Ning; SHU, Yan; HAN, Shengbo; CHEN, Bin; SHU, Xiaogang. Effect of Gastrointestinal Symptoms in Patients With COVID-19. **Gastroenterology**, Elsevier BV, v. 158, n. 8, jun. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508520303620>. Acesso em: 26 maio 2020.

A vulnerabilidade social como fator de risco na COVID-19

Bianca Magnelli Mangiavacchi
Fernanda Santos Curcio
Tauã Lima Verdan Rangel

Considerações Iniciais

As pandemias, raramente, afetam todas as pessoas de maneira uniforme. Considerando que as populações mais pobres têm maior probabilidade de ter condições crônicas, isso as coloca em maior risco de mortalidade associada a doenças. A resposta desigual ao COVID-19 já é evidente. A expectativa de vida saudável e as taxas de mortalidade têm sido historicamente desproporcionais entre as populações mais ricas e mais pobres.

Os mecanismos principais de transmissão do Sars-CoV-2 estão relacionados com a proximidade entre indivíduos. Dessa maneira, por meio da autoinoculação do vírus em áreas de mucosas, como as vias aéreas superiores,

ou do contato com superfícies potencialmente contaminadas, a questão tem suscitado cada vez mais atenção no que tange à adoção rápida e preventiva de medidas de controle de disseminação e de proteção humana, com intuito de impedir a contaminação.

Sendo assim, ações importantes que se referem à prevenção da transmissão, como a higienização das mãos, considerada medida de baixo custo e alta efetividade, caracterizam-se como prática fundamental, para a mitigação da doença (WHO, 2020), entretanto a complexidade existente que envolve a adesão a essa medida é grande, podendo, muitas vezes, estar relacionada a fatores como o comportamento humano, subestimação da responsabilidade individual e falta de conhecimento, atitudes que podem interferir na adesão às medidas de prevenção.

De igual modo, há algumas barreiras sociais que não deveriam existir, mas ainda fazem parte das realidades institucionais brasileiras, como a falta de pias e de insumos, como água e sabão, em locais de acesso públicos que se caracterizam pelo alto contato das pessoas, como ônibus e metrô, bem como em comunidades sem acesso à água potável e a esgotamento sanitário de forma regular. Sendo assim, o objetivo do presente capítulo é, por meio da apresentação e avaliação de dados e estudos científicos, explicitar a vulnerabilidade populacional ao SARS-Cov-2 e, conseqüentemente, o aumento no número de casos de COVID-19, analisando os aspectos relacionados à presença das condições sanitárias adequadas que podem ser indicativos determinante para certos grupos populacionais no Brasil.

A metodologia empregada na construção do presente pautou-se na utilização do método científico dedutivo. No que atina à abordagem da proposta, a pesquisa apresenta-se como dotada de natureza qualitativa. No que concerne às técnicas de pesquisas, foi empreendida a revisão de literatura, sob o formato sistemático, como principal. De maneira auxiliar, foram empregadas a pesquisa documental e a análise de dados secundários.

Pensar e repensar a vulnerabilidade no campo das inconsistências sociais

Não há como se desviar do fato de que o processo *saúde-doença* se constitui e se desenvolve na sociedade por meio de vividas e potentes determinações. As

desigualdades que, aqui, assolam-se cerceiam o gozo de uma vida digna, próspera e saudável. Tais desigualdades são constatadas nas condições ambientais, sociais, econômicas e políticas de vida das populações, bem como na estratificação social que restringe o acesso e o uso diferenciado de cuidados de saúde. Duras consequências, assim, são sentidas na promoção, na prevenção e na recuperação da saúde desses indivíduos.

Isso significa que pessoas e grupos têm vivenciado, com mais intensidade, situações que limitam o exercício do bem-estar e de uma vida saudável, estando mais vulneráveis e suscetíveis a uma maior carga de doença e de incapacidades físicas e mentais, aos acidentes domiciliares e urbanos, ao menor acesso aos cuidados de saúde, principalmente aos de qualidade (LORENZO, 2006).

Parte considerável das doenças e das iniquidades em saúde é consequência das condições de nascimento, de vida, de trabalho e de envelhecimento das populações. Os *determinantes sociais de saúde*, como são entendidos, ajudam a olhar tais problemáticas, atendo-se às questões sociais, econômicas, culturais, políticas e ambientais, assumindo, assim, uma perspectiva ampla e complexa desse processo.

Destarte, compreende-se que a vulnerabilidade se intensifica de acordo com a posição social ocupada pelos indivíduos e grupos numa dada conjuntura. A vulnerabilidade em saúde, portanto, pode ser entendida como

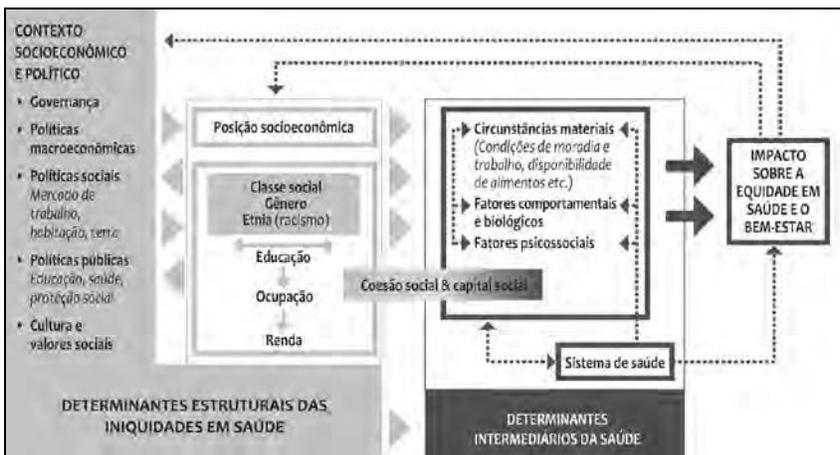
[...] o estado de sujeitos e comunidades nos quais a estrutura de vida cotidiana, determinada por fatores históricos ou circunstanciais momentâneos, tem influência negativa sobre os fatores determinantes e condicionantes de saúde. Entre esses fatores determinantes e condicionantes da saúde, citaríamos aqueles reconhecidos pela Lei Orgânica da Saúde do Brasil: a alimentação, a moradia, o saneamento básico, o meio ambiente, o trabalho, a renda, a educação, o transporte, o lazer, o acesso aos bens e serviços essenciais (LORENZO, 2006, p. 300).

Diante dos enlaces desse debate, importantes pesquisas destacam que as condições de saúde são diretamente afetadas pelas desigualdades que percorrem a vida social, independentemente do grau de desenvolvimento alcançado pelos países (COLEMAN, 1982).

As dissimetrias, preconceitos e negligencias que perfazem as questões de classe, gênero, raça/etnia, geração, entre outros, fundadas por relações de poder, acesso e detenção de bens e serviços desigualmente distribuídos, transportam-se, reiteradamente, para o âmbito da saúde. Ademais, como adverte Carvalho (2013), as iniquidades são sustentadas por diversos mecanismos e campos da vida social, como: as estruturas de propriedade dos meios de produção e a distribuição de poder entre as classes sociais; as estruturas políticas e de governança formais e informais; os sistemas de educação; as bases de mercado ligadas ao trabalho e aos produtos; sistemas financeiros; o grau de preocupação com as ações distributivas na formulação de políticas; o caráter e a dimensão de políticas redistributivas, de seguridade social e de proteção social.

Tais estruturas, como salienta, modificam o posicionamento social de sujeitos, grupos e comunidades, que, atrelado aos determinantes intermediários, como as condições de vida, fatores psicossociais, quadros comportamentais e/ou biológicos e o sistema de saúde, conformam suas condições de saúde.

Figura 1 – Marco conceitual dos determinantes sociais da saúde



Fonte: (SOLAR; IRWIN, 2010, adaptado por CARVALHO, 2013).

Conquanto, ao compreender a saúde dentro de uma abordagem ampla e multifacetada, é irremediável e necessário buscar ações coerentes e complementares nas diferentes esferas da sociedade que conformam a vida e o

bem-estar da população. A partir dessa perspectiva de análise e de ação, toma-se que “a boa saúde contribui para outras prioridades sociais como o bem-estar, a educação, a coesão social, a preservação do meio ambiente, o aumento da produtividade e o desenvolvimento econômico”, que, como um “círculo virtuoso”, a “saúde e os seus determinantes se retroalimentam e se beneficiam mutuamente” (CARVALHO, 2013, p. 21).

As leituras fragmentadas e parciais do processo saúde-doença, deslocadas das desigualdades sociais e econômica e da proteção social, a partir de uma lógica abrangente, obstaculizam propostas e ações qualitativamente efetivas, ao passo que colocam em xeque a garantia das aquisições básicas à dignidade do ser humano e do cidadão.

Tal desconexão ratifica padrões de atenção interrompidos, desconsidera demandas e necessidades, desprotege grupos e populações, exacerbando, assim, vulnerabilidades e incertezas no que tange à qualidade de vida e de saúde dos indivíduos. Nesse ínterim, compreende-se que não basta empreender uma luta contra as iniquidades em saúde, deixando de lado as injustiças sociais, ou vice-versa.

Como observa Carvalho (2013), fortalecer a economia e promover a estabilidade social e a segurança requer o desenvolvimento e a implementação de ações em benefício da saúde. A partir de um movimento dialógico, pode-se ir além, entendendo que, por meio de ações efetivas e qualitativas em saúde, considerando os determinantes sociais, é possível construir uma intervenção propositiva que promova o exercício da cidadania e o bem-estar da população.

Assim, a redução da vulnerabilidade em saúde decorre, indiscutivelmente, da formulação e da implementação de políticas públicas tentando a diminuição das desigualdades sociais. Tal necessidade se torna ainda mais latente no escopo das recentes crises econômica, alimentar, ambiental, social e de saúde pública que têm acometido a sociedade global, dentre elas, a pandemia de COVID-19, que tem exacerbado as desigualdades em saúde.

Vulnerabilidade e comprometimento de direitos fundamentais: para quem o saneamento básico e a água potável?

A concepção de vulnerabilidade perpassa a formação e o reconhecimento de direitos fundamentais. Nesse sentido, Silva (2017, p. 33) afirma que “a elaboração desses direitos [direitos fundamentais] teve como base a necessidade de proteger os indivíduos mais vulneráveis”, isto é, aqueles cuja possibilidade de vivenciarem a violação de direitos é maximizada. Assim, para se pensar acerca da efetividade da proteção advinda dos direitos, é necessário saber que as políticas públicas não devem ser apenas consideradas como universais, bem como direcionadas para as populações que se encontram, no que tange ao aspecto social, em situações de vulnerabilidade. Ora, tal como o direito deve ser igual a todos, faz-se imprescindível que também respeite as diferenças e as especificidades de cada indivíduo, de acordo com o seu papel social ou característica.

Nesse aspecto, de acordo com Marques (2010) e Heller e Cairncross (2016), a pobreza apresenta-se como um fenômeno multidimensional, advinda de uma questão social e não individual, manifestando-se como o ponto resultante da incapacidade da sociedade de instituir oportunidades suficientes para todos os cidadãos. Afora isso, é preciso reconhecer que todos os indivíduos possuem capacidade, contudo, para parte da população, não é conferida a possibilidade de exercê-las, o que estabelece um estado de “não-liberdade”. Diante de tal contexto, obsta-se a saída da pobreza e, por conseguinte, cria-se uma situação de exclusão, inclusive com a privação a direitos tidos como fundamentais e indissociáveis do desenvolvimento humano (SACHS, 2011; SEN, 2014; HELLER; CAIRCROSS, 2016).

Nesse aspecto, a vulnerabilidade reclama uma compreensão dentro de uma relação dialética capaz de compreender o contexto e as características do indivíduo. De acordo com Silva (2017), os recursos pessoais de cada indivíduo, enquadrados como ativos ou atributos, serão responsáveis por determinar a capacidade de enfrentamento em um cenário de adversidades, incluindo-se crises sanitárias e pandemias. Monteiro (2011), ainda, aduz que os “ativos” devem ser avaliados à luz de quatro âmbitos, quais sejam: físico, financeiro, humano e social.

O primeiro ativo estaria representado pela moradia e pelo acesso a bens duráveis. O segundo âmbito alude aos diferentes instrumentos financeiros, a

exemplo de acesso a créditos e à poupança. Os ativos humanos, também denominados de “capital humanos”, são recursos que se destinam para a educação e a saúde. Já o ativo social é materializado por meio das redes interpessoais. “A vulnerabilidade está vinculada a ausência dos tributos, ou ativos, tanto tangíveis quanto intangíveis” (SILVA, 2017, p. 34).

Marques (2010), em complemento, afirma que os grupos sociais possuem diferentes oportunidades e equipamentos presentes nos centros urbanos, o que culmina na desigualdade de acesso e reproduz a segregação entre os diversos grupos. Ademais, a própria segregação é responsável por especificar o acesso desigual. Não obstante, a falta dos atributos sociais, em convergência com a desigualdade de acesso e a segregação, pode resultar na produção de uma exclusão social.

Santos (2004), por sua vez, assinala que a igualdade, a liberdade e a cidadania são, para a sociedade contemporânea, preceitos emancipatórios da vida social. Assim, ainda de acordo com Sen (2014), situações de desigualdade e de exclusão, financiadas pelo próprio modelo capitalista como mecanismo de regulação social, produz uma contradição patente com os princípios de emancipação. “A desigualdade é um fenômeno socioeconômico baseado na relação desigual entre capital e trabalho; a exclusão é, sobretudo, um fenômeno cultural e social apoiado em um dispositivo normalizador” (SILVA, 2017, p. 34).

Além disso, de acordo com Santos (2004), a desigualdade é um fenômeno socioeconômico alicerçado na relação desigual entre capital e trabalho. Assim, a exclusão deve ser encarada como um fenômeno social e cultural apoiado em um dispositivo normalizador. Dessa feita, aqueles que não se enquadram em uma percepção hegemônica de “normal”, seja por questões simbólicas, culturais, relacionadas à etnia, seja por outros motivos, são desqualificados e excluídos.

As práticas sociais, as ideologias e as atitudes combinam o binômio desigualdade e exclusão, logo um sistema de desigualdade pode estar vinculado a um sistema de exclusão. Sendo assim, o modelo de regulação social, por um lado, produz a desigualdade e a exclusão e, por outro, busca sua manutenção dentro dos limites funcionais. Assim, a desigualdade encontra relação direta com uma integração social subordinada, ao passo que a exclusão direciona para o objeto que deve ser segregado.

Ao se pensar na questão da vulnerabilidade, sobretudo em cenário de crises sanitárias e pandemias, é perceptível que as comunidades mais periféricas

e, não por acaso, com menor acesso aos direitos fundamentais mais elementares, encontram-se claramente em maior risco e exposição. Nesse contexto, ao se analisar o Comentário Geral nº 14, elaborado pelo Comitê de Direitos Econômicos, Sociais e Culturais, em 2000, vê-se que esse conferiu ênfase à atuação dos Estados em satisfazer as necessidades de saúde das populações vulneráveis (ONU, 2011).

Assim, questões associadas aos determinantes de saúde, tais como direito a um adequado nível de vida, computando-se comida, roupa e moradia; proteção e assistência à família; direito à saúde; acesso à água e ao esgotamento sanitário, entre outros, contribuem, de maneira direta, para promover a vida e a dignidade da pessoa humana. Doutro modo, a ausência e o comprometimento em sua prestação, por parte do Estado, potencializam a possibilidade do agravamento, em especial quando se têm em mente os ambientes das comunidades periféricas colocadas à margem dos grandes centros urbanos e do acesso aos serviços essenciais.

De acordo com as informações veiculadas pelo sítio eletrônico da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (2020), em um cenário de crescente avanço e escalada no número de contaminação e óbitos advindos da COVID-19, o saneamento básico apresenta-se como um dos pilares primários para a contenção do vírus e para a proteção da saúde humana no atual contexto. Ora, reconhece-se a relação entre saneamento básico e acesso à água potável com as medidas de higienização correta das mãos.

Contudo, de acordo com os dados veiculados pelo Instituto Trata Brasil (2020), a situação apresenta-se como verdadeiro desafio no território nacional, porquanto cerca de trinta e cinco milhões de pessoas vivem sem um sistema de abastecimento de água potável, e cerca de cem milhões de brasileiros moram em localidades sem qualquer acesso ao esgotamento sanitário. Sem embargo, os dados apresentados e a realidade revelam-se dotados de elevadíssima complexidade, ao tempo em que reforçam os estereótipos de vulnerabilidade, sobretudo no campo da efetividade dos direitos fundamentais, que se desdobram na fragilização e na exposição de comunidades periféricas e suscetíveis a uma possível contaminação ainda mais severa.

Cenário de crise social e o alastramento da COVID-19

Desde o surgimento da nova infecção por coronavírus (SARS-CoV-2) de 2019 em Wuhan, China, em dezembro de 2019 (LU; STRATTON; TANG, 2020), ela se espalhou rapidamente pela China e por muitos outros países (LI *et al.*, 2020). Até agora, o novo coronavírus já afetou mais de meio milhão de pacientes em vários países/regiões e tornou-se uma grande preocupação global de saúde. Em 11 de fevereiro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) anunciou um novo nome para a doença epidêmica causada por SARS-CoV-2: doença de coronavírus (COVID-19). Em 30 de janeiro de 2020, o órgão declarou o surto de COVID-19 como a sexta emergência de saúde pública de interesse internacional, após H1N1 (2009); poliomielite (2014); Ebola, na África Ocidental, (2014); Zika (2016); e Ebola, na República Democrática do Congo (2019). Portanto trabalhadores da saúde, governos e o público precisam cooperar globalmente para impedir sua propagação (YOO, 2020).

Para diminuir os danos associados ao COVID-19, são necessárias medidas urgentes de controle de infecção e de saúde pública (ZHOU *et al.*, 2020). É essencial limitar a transmissão de humano para humano, a fim de reduzir infecções secundárias entre contatos próximos e profissionais de saúde e evitar eventos de amplificação de transmissão e de maior disseminação internacional.

Com base na experiência anterior no gerenciamento de infecções por MERS e SARS, a OMS recomenda intervenções de controle de infecção para reduzir o risco geral de transmissão de infecções respiratórias agudas. Para tanto, inclui-se evitar o contato próximo com pessoas que sofrem de infecções respiratórias agudas, lavar as mãos com frequência, especialmente após contato direto com pessoas doentes ou com o meio ambiente e não estabelecendo contato desprotegido com animais da fazenda ou selvagens. Além disso, as pessoas com sintomas de infecção respiratória aguda devem praticar a etiqueta da tosse, que é manter distância e cobrir a boca com tecidos ou roupas descartáveis (ZHOU *et al.*, 2020).

Apesar dos esforços do mundo inteiro para entender a COVID-19, muitos problemas permanecem incertos. Um relatório demonstrou a presença de SARS-CoV-2 nas fezes de pacientes (WU *et al.*, 2020), porém ainda não está claro se a SARS-CoV-2 pode ser transmitida pela via fecal-oral. Estudos anteriores mostraram que o SARS-CoV e outros coronavírus poderiam sobreviver em superfícies ambientais e objetos inanimados (CASANOVA *et al.*, 2010;

KAMPF *et al.*, 2020). Demonstra-se, afora isso, que os coronavírus podem ser inativados com eficiência usando desinfetantes de superfície com etanol a 62-71%, peróxido de hidrogênio a 0,5% ou hipoclorito de sódio a 0,1% em 1 minuto, mas outros agentes biocidas, como cloreto de benzalcônio a 0,05 a 0,2%, ou digluconato de clorexidina a 0,02% (KAMPF *et al.*, 2020).

Agora, é um desafio para os governos do mundo em desenvolvimento, à medida que o coronavírus se desloca para países mais pobres e densamente povoados, em que favelas urbanas com pouco saneamento e atendimento médico podem acelerar a transmissão de doenças (BEDFORD *et al.*, 2020). Nesse sentido, a OMS declarou a América Latina o novo *hotspot* da pandemia. O Ministério da Saúde confirmou, em 26 de fevereiro, o primeiro caso de COVID-19 no Brasil e já registrou mais de 900.000 casos, perdendo apenas para os Estados Unidos, e mais de 45.000 mortes (dados do dia 17/06/2020), contudo os números oficiais são altamente contestados; os epidemiologistas acreditam que os casos reais e as mortes são substancialmente mais altas.

Partindo desse princípio, fatores como a curva de crescimento exponencial do vírus e a dificuldade na implementação de medidas de mitigação do contágio têm sido alvo de atenção das autoridades, o que é essencial no combate à pandemia, e, dentro deles, o princípio fundamental é o saneamento básico.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) descreve que o saneamento básico é um dos principais pilares para a contenção de inúmeras doenças de veiculação hídrica importantes em países em desenvolvimento e, no contexto atual, para a contenção do vírus e para a proteção da saúde humana. As medidas básicas de prevenção ao COVID-19 giram em torno da higienização correta das mãos por meio de água e sabão, entretanto assegurar que essas medidas sejam efetivadas, em um cenário onde milhões de pessoas vivem sem um sistema de abastecimento de água potável, em localidades sem acesso à coleta de esgotos, torna-se um desafio para os governos locais.

Sobre a vulnerabilidade das regiões de menor acesso às infraestruturas de saneamento, recomenda-se adoção de medidas como forma de salvaguardar essas famílias, sobretudo no tocante ao acesso de água de qualidade. Estudos recentes identificaram a presença do RNA viral em amostras de esgoto. Logo, os baixos índices de tratamento e de esgotamento sanitário, no país, resultarão na descarga das cargas virais, com a possibilidade de transmissão do vírus por via fecal-oral ou de forma retroalimentar (FIOCRUZ, 2020; UFMG, 2020).

A contaminação pelo SARS-Cov-2 atingiu as favelas do Brasil, principalmente negras, de maneira desproporcional. Estudos realizados em São Paulo, capital, verificaram que as pessoas que vivem em áreas mais pobres possuem até 10 vezes mais chances de morrer pela infecção por SARS-Cov-2 do que as pessoas que residem em áreas ricas. A população negra e parda residente em São Paulo tem, respectivamente, 62% e 23% mais chances de morrer por COVID-19 do que os brancos (MELLO, 2020).

Em levantamento realizado pelo grupo Voz das Comunidades, em junho 2020, 404 óbitos foram contabilizados nas favelas do Rio de Janeiro, número esse que ultrapassa o total de mortes em 15 estados brasileiros. Segundo dados do censo de 2010, estima-se uma população de cerca de 1,4 milhões de pessoas nas favelas cariocas. Ao fazer uma análise estatística sobre a proporção de mortes para cada 100 mil habitantes, os dados mostram uma proporção de quase 29 óbitos para cada 100 mil habitantes, enquanto que, no estado de São Paulo, a proporção de óbitos é menor, com 24 óbitos para cada 100 mil habitantes, no entanto esse apresenta uma densidade populacional bem superior, com cerca de 46 milhão de habitantes (CANNABRAVA, 2020).

Denota-se, nesse contexto, que esses dados reforçam a situação de vulnerabilidade dessa população somada a características multifatoriais que fazem, desses, locais de emergência em saúde pública que precisam de programas específicos para a mitigação de casos e de controle da doença. A promoção da saúde deve garantir que as considerações sobre equidade em saúde e princípios de justiça social permaneçam na vanguarda das respostas à pandemia.

Considerações Finais

Após a análise da literatura mundial, mesmo que não existam ainda dados concisos que confirmem a possibilidade da transmissão do coronavírus pela via fecal-oral, considera-se que os dados apresentados, aqui, demonstram a importância de se incluir essa possibilidade na pauta de discussões frente à pandemia, tanto como risco de uma nova e potencial via de contaminação em massa, como por ser uma possível forma de identificação epidemiológica para contenção de novos surtos.

Atenta-se que fatores limitantes, como a possibilidade de testagem em larga escala populacional, dificultam a identificação e o monitoramento

epidemiológico da COVID-19. A identificação de áreas com maior presença do vírus, por meio do sistema de vigilância epidemiológica e ambiental, auxiliaria na prevenção de surtos e potencializaria as ações de saúde direcionadas a localidades onde os abastecimentos de água e de esgotamento sanitário se apresentam de forma ineficiente em países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil.

Ademais, condições de moradia e de saneamento precárias, infraestruturas urbanas altamente precarizadas, manutenção de condições de trabalho sem as proteções sociais e sanitárias necessárias e incapacidade de acolhimento da infraestrutura de saúde são alguns dos fatos perversos que redimensionam as facetas das discrepâncias sociais brasileiras.

Dificuldade em cumprir o isolamento social, restrição do acesso a insumos básicos para higiene e proteção, disparidade entre o número de leitos e respiradores *per capita* na rede pública e privada, desinformação, crise política e despreparo governamental são algumas das problemáticas que têm ensejado desafios e limites complexos aos usuários e trabalhadores da saúde no cenário brasileiro, no óbice da maior tragédia sanitária do século XXI.

Referências

- BEDFORD, J. *et al.* COVID-19: towards controlling of a pandemic. **The Lancet**, v. 395, n. 10.229, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32197103/>. Acesso em: 04 set. 2020.
- CANNABRAVA, M. Favelas do Rio registram 109 novos casos e 7 mortes de COVID-19 nesta terça-feira (16). **Voz das Comunidades**, portal eletrônico de informações. 2020. Disponível em <https://www.vozdascomunidades.com.br/destaques/favelas-do-rio-registram-109-novos-casos-e-7-mortes-de-COVID-19-nesta-terca-feira-16/>. Acesso em: 16 jun. 2020.
- CARVALHO, A. I. de. Determinantes sociais, econômicos e ambientais da saúde. *In*: FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **A saúde no Brasil em 2030** - prospecção estratégica do sistema de saúde brasileiro: população e perfil sanitário [online]. v. 2. Rio de Janeiro: Fiocruz/Ipea/Ministério da Saúde/Secretaria de Assuntos Estratégicos da Presidência da República, 2013. Disponível em: <https://saudeamanha.fiocruz.br/wp-content/uploads/2016/07/11.pdf>. Acesso em: 13 jun. 2020.
- CASANOVA, L. M. *et al.* Effects of air temperature and relative humidity on coronavirus survival on surfaces. **Appl. Environ. Microbiol.**, v. 76, n. 9, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2863430/>. Acesso em: 16 jun. 2020.
- COLEMAN, W. **Death is a social disease**: Public health and political economy in early industrial France. Madison: The University of Wincosin Press, 1982.

- FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Fiocruz divulga estudo sobre a presença do novo coronavírus em esgotos sanitários. *In: Fiocruz*, Rio de Janeiro, 28 abr. 2020. Disponível em: <http://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-divulga-estudo-sobre-presenca-do-novo-coronavirus-em-esgotos-sanitarios15>. Acesso em: 16 jun. 2020
- HELLER, L; CAIRNCROSS, S. Poverty. BARTRAN, J. *et al.* (Orgs.). **Routledge Handbook of Water and Health**. London, New York: Routledge, 2015.
- KAMPF, G. *et al.* Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. **Journal of Hospital Infection**, v. 104, n. 3, 2020. Disponível em: [https://www.journalofhospitalinfection.com/article/S0195-6701\(20\)30046-3/fulltext](https://www.journalofhospitalinfection.com/article/S0195-6701(20)30046-3/fulltext). Acesso em: 15 jun. 2020.
- LI, Q. *et al.* Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 13, 2020. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001316>. Acesso em: 15 jun. 2020.
- LORENZO, C. Vulnerabilidade em Saúde Pública: implicações para as políticas públicas. *In: Revista Brasileira de Bioética*, v. 2, n. 3, 2006. Disponível em: <https://periodicos.unb.br/index.php/rbb/article/download/7986/6556>. Acesso em: 10 jun. 2020.
- LU, H.; STRATTON, C. W.; TANG, Y. Outbreak of Pneumonia of Unknown Etiology in Wuhan China: the Mystery and the Miracle. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 4, abr. 2020. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25678>. Acesso em: 15 jun. 2020.
- MARQUES, E. **Redes Sociais, segregação e pobreza em São Paulo**. São Paulo: UNESP, 2010.
- MELLO, D. Risco de morrer por coronavírus varia até 10 vezes entre bairros de SP. **Agência Brasil**, portal eletrônico de informações, 05 mai. 2020. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/saude/noticia/2020-05/risco-de-morrer-por-coronavirus-varia-ate-10-vezes-entre-bairros-de-sp>. Acesso em: 16 jun. 2020.
- MINAS GERAIS. Universidade Federal de Minas Gerais: Coronavírus é identificado em esgotos. **UFMG**, Belo Horizonte, 06 mai. 2020. Disponível em: <http://www.ufmg.br/prae/noticias/coronavirus-e-identificado-em-amostras-de-esgoto>. Acesso em: 16 jun. 2020.
- MONTEIRO, Simone Rocha Pires. O marco conceitual da vulnerabilidade. **Sociedade em Debate**, v. 17, n. 2, p. 29-40, 2011. Disponível em: <http://pesquisadores.uff.br/academic-production/o-marco-conceitual-da-vulnerabilidade-social>. Acesso em 04 set. 2020.
- ONU. **Compilação de Instrumentos Internacionais de Direitos Humanos**. Disponível em: <http://acnudh.org/wp-content/uploads/2011/06/Compilation-of-HR-instruments-and-general-comments-2009-PDHJTimor-Leste-portugues.pdf>. Acesso em: 15. jun. 2020.
- RIO GRANDE DO NORTE. **Universidade Federal do Rio Grande do Norte: Saneamento e COVID-19: desafios e vulnerabilidades**. Natal: UFRN, 2020. Disponível em: <https://cchla.ufrn.br/laproter/index.php/25/04/2020/saneamento-e-COVID-19-desafios-e-vulnerabilidades>. Acesso em: 15 jun. 2020.
- SACHS, Jeffrey. **O fim da pobreza: como acabar com a miséria mundial nos próximos 20 anos**. São Paulo: Companhia das Letras, 2011.
- SANTOS, Boaventura de Souza. Desigualdad, Exclusión y Globalización: hacia la construcción multicultural de la igualdad y la diferencia. **Revista de Interculturalidad**, a. 1, n. 1, 2004. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/42137/1/Desigualdad%20exclusi%c3%b3n%20y%20globalizaci%c3%b3n.pdf>. Acesso em: 15 jun. 2020.

- SEN, Amartya. **A ideia de justiça**. São Paulo: Companhia das Letras, 2014.
- SILVA, Priscila Neves. **Direitos humanos e vulnerabilidade social: o acesso à água e ao esgotamento sanitário de pessoas em situação de rua**. 117p. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/19599/2/Tese_CHSS_Priscila%20Neves%20Silva.pdf. Acesso em: 15 jun. 2020.
- SOLAR, Orielle; IRWIN, Alec. A conceptual framework for action on the social determinants of health. **Social Determinants of Health Discussion Paper 2**, Genebra, OMS, 2010. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500852_eng.pdf. Acesso em: 14 jun. 2020.
- TRATA BRASIL. **Recomendações para prevenção do contágio da COVID-19 (novo coronavírus – SARS-CoV-2) pela água e por esgoto doméstico**. Brasília: Trata Brasil, 2020. Disponível em: http://tratabrasil.org.br/COVID-19/assets/pdf/cartilha_COVID-19.pdf. Acesso em: 15 jun. 2020.
- WORD HEALTH ORGANIZATION. **Considerations for quarantine of individuals in the context of containment for coronavirus disease (COVID-19)**: Interim guidance. Geneva: WHO, 2020. Disponível em: [https://www.who.int/publications/i/item/considerations-for-quarantine-of-individuals-in-the-context-of-containment-for-coronavirus-disease-\(COVID-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/considerations-for-quarantine-of-individuals-in-the-context-of-containment-for-coronavirus-disease-(COVID-19)) . Acesso em: 15 jun. 2020.
- WU, P. *et al.* Real-time tentative assessment of the epidemiological characteristics of novel coronavirus infections in Wuhan, China, as at 22 January 2020 separator. **Eurosurveillance**: Europe's journal on infectious disease surveillance, epidemiology, prevention and control, v. 25, n. 3, 23 jan. 2020. Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000044>. Acesso em 04 set. 2020.
- YOO, Jin-Hong. The Fight against the 2019-nCoV Outbreak: an Arduous March Has Just Begun. **Journal of Korean Medical Science**, v. 35, n. 4, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31997618/>. Acesso em: 15 jun. 2020.
- ZHOU, Peng *et al.* A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. **Nature**, v. 579, n. 7798, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7>. Acesso em: 15 jun. 2020.

Análise da segurança do trabalho em um centro de triagem – COVID-19 – no noroeste do Estado do Rio de Janeiro

Lucas Capita Quarto
Edyala Oliveira Brandão Veiga
Carlos Henrique Medeiros de Souza

Considerações Iniciais

Os coronavírus fazem parte de um grupo sistemático de vírus de RNA que podem infectar uma ampla variedade de animais selvagens e domésticos, bem como o ser humano, apresentando uma alta capacidade de transmissão interspécies (MILLET; WHITTAKER, 2015). Em 2019, na província de Wuhan, localizada na China, foi identificado um novo coronavírus, caracterizado como SARS-CoV-2, capaz de ocasionar síndromes respiratórias severas e até mesmo óbitos (KAMPF *et al.*, 2020). O SARS-CoV-2, responsável pela doença

COVID-19, é o terceiro coronavírus humano com alto potencial patogênico que surgiu nos últimos vinte anos (HUANG *et al.*, 2020).

No dia 11 de março de 2020, a COVID-19 ganhou atenção em nível mundial, após ser definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma pandemia, devido ao registro de 118.000 casos da doença em mais 110 países (ONYEAKA; ZAHID; PATEL, 2020). A transmissão de humanos para humanos ocorre, sobretudo, por contato com gotículas respiratórias provenientes de pacientes sintomáticos e assintomáticos (HUANG *et al.*, 2020)

O primeiro caso de COVID-19, no Brasil, foi detectado em fevereiro de 2020 e, desde então, o vírus continuou espalhando-se pelo território nacional. Até o dia 02 de junho de 2020, o país acumulou 555.383 casos confirmados e 31.199 óbitos, ocupando o segundo lugar entre os países do mundo com maior número de casos confirmados (CORONAVÍRUS, 2020). Após o surto, o Ministério da Saúde iniciou uma série de medidas estratégicas para tentar minimizar o índice de contaminação no território brasileiro, entre as quais se encontram as campanhas de conscientização, o isolamento social e a adoção de centros de triagem para o atendimento de casos suspeitos da patologia.

Os centros de triagem do COVID-19 contam com profissionais da saúde capacitados para atuarem na linha de frente do combate ao vírus. Sua finalidade é garantir que indivíduos com sintomas característicos da doença sejam atendidos com mais agilidade, evitando, assim, a lotação de ambientes hospitalares, os quais estão destinados ao atendimentos de casos mais graves da moléstia. Nos processos executados nos centros de triagem, os profissionais de saúde ficam expostos a riscos que podem comprometer a sua saúde e integridade física.

Em 1930, Getúlio Vargas criou o Ministério do Trabalho e Emprego (MTE), um órgão responsável por regulamentar e fiscalizar os aspectos relacionados ao trabalho no Brasil, responsável por editar normas, instruções normativas, portarias e resoluções para exercer sua função, a fim de minimizar os impactos que o ambiente laboral pode causar na integridade da saúde física e mental dos colaboradores (GONÇALVES; GONÇALVES; GONÇALVES, 2015).

Diante do exposto, o presente estudo tem como objetivo analisar a segurança do trabalho em um centro de triagem do COVID-19, localizado no noroeste do estado do Rio de Janeiro. A escolha do presente tema justifica-se a partir do alto índice de óbitos entre os profissionais da saúde que atuam na

linha de frente do combate à doença e da necessidade de avaliar a segurança do trabalho nos centros de triagem de combate à COVID-19, uma vez que esse ambiente pode propiciar diversos riscos para a saúde e para a integridade física dos profissionais nele atuantes. A segurança do trabalho, por sua vez, é um conjunto de ciências e tecnologias que buscam promover a proteção do trabalhador em seu ambiente laboral, no que diz respeito à segurança e higiene do trabalho.

Metodologia

A presente pesquisa é de caráter descritivo e qualitativo. Qualitativo, uma vez que Pereira *et al.* (2018) consideram qualitativa toda pesquisa que se dedica à compreensão de uma organização, de grupos sociais, entre outros, sem que haja uma preocupação com representatividade numérica. Descritiva, ainda segundo os autores, pois tem como objetivo descrever um fenômeno, ou então, estabelecer relações entre variáveis.

O centro de triagem objeto de estudo encontra-se localizado no noroeste do estado do Rio de Janeiro, próximo à Unidade Básica de Saúde (UBS), e funciona de segunda-feira a sexta-feira, das 08h às 17h. O centro de triagem conta com um médico, um enfermeiro, dois técnicos de enfermagem, dois auxiliares de serviços gerais e um auxiliar administrativo. Esses profissionais possuem a mesma carga horária de trabalho e executam suas atividades de forma conjunta.

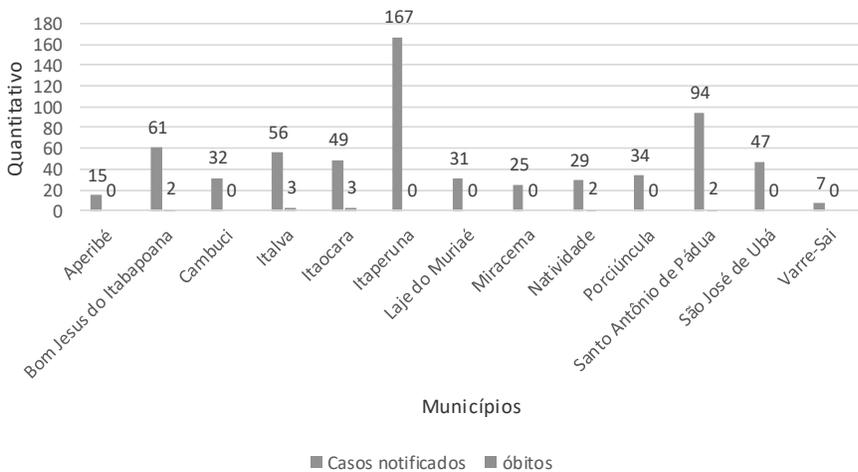
Na realização do presente estudo foi realizada uma pesquisa de campo para coleta de dados. A técnica empregada foi a observação, definida por Pereira *et al.* (2018) como uma solução para a análise de fenômenos complexos e institucionalizados, com o objetivo de intervenção, e análises descritivas e exploratórias, tendo como foco as conformidades e falhas presentes no centro de triagem, de acordo com os parâmetros presentes nas Normas Regulamentadoras do Ministério do Trabalho e Emprego (TEM).

Resultados

O índice de contaminação pelo COVID-19 no Noroeste Fluminense

O Noroeste do estado do Rio de Janeiro é composto por 13 municípios, sendo estes: Aperibé, Bom Jesus do Itabapoana, Cambuci, Italva, Itaocara, Itaperuna, Laje do Muriaé, Miracema, Natividade, Porciúncula, Santo Antônio de Pádua, São José de Ubá e Varre-Sai. Todos apresentam casos notificados de COVID-19, conforme demonstra o Gráfico 1.

Gráfico 1 – Número de casos notificados no noroeste do Estado do Rio de Janeiro, até o dia 31 de maio de 2020



Fonte: G1 (2020).

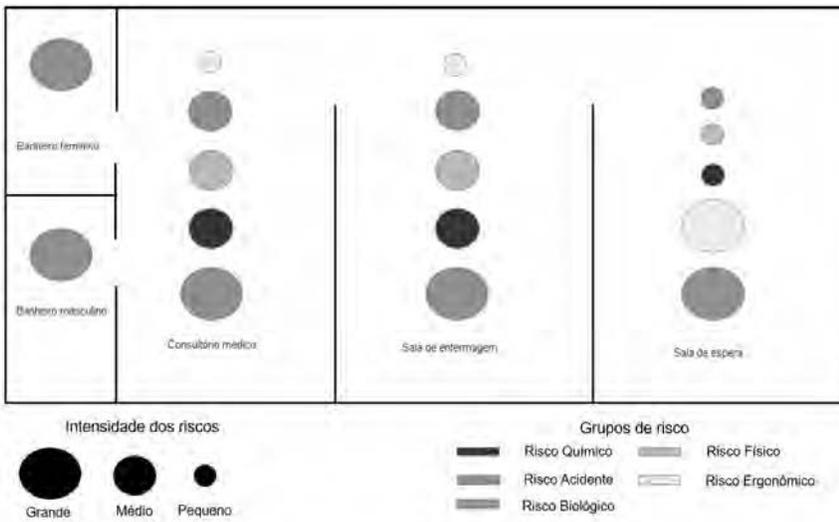
Conforme apresenta o Gráfico 1, até o dia 31 de maio de 2020, o noroeste do estado do Rio de Janeiro contabilizava 647 casos notificados de COVID-19 e 12 óbitos (letalidade de 1,8%). Assim, observou-se uma prevalência de 2,03 casos por 1.000 habitantes.

Mapa de risco do centro de triagem

O mapa de risco é uma representação gráfica dos riscos presentes em um local de trabalho, muito pertinente em uma análise de segurança do trabalho, com o propósito de alertar sobre os riscos inerentes ao ambiente em questão (LERMEN *et al.*, 2016). Esses riscos são caracterizados de acordo com a Norma Regulamentadora 5, sendo eles: químicos, físicos, biológicos, ergonômicos e de acidentes (CAMISASSA, 2015).

De acordo com Jesus *et al.* (2017), o mapa de risco começou a ser utilizado no Brasil, na década de 80. A sua elaboração se dá por meio de um compilado de procedimentos que visam mensurar o potencial dos danos à saúde do colaborador pela intensidade e pelo tempo de exposição aos perigos ocupacionais e ambientais (LERMEN *et al.*, 2016). Para uma melhor compreensão dos contratempos presentes no centro de triagem objeto de estudo, foi elaborado o mapa de risco representado na Figura 1.

Figura 1 – Mapa de risco do centro de triagem objeto de estudo



Fonte: elaborado pelos autores.

A efetividade dos mapas de risco, na área da saúde, foi certificada em uma clínica renal em que foi realizada uma análise dos riscos ocupacionais de 79 colaboradores (SANTOS *et al.*, 2019). Ainda segundo os autores, o levantamento tornou possível a análise dos riscos ergonômicos elucidados por meio do mapa. No âmbito da saúde, de acordo com Jesus *et al.* (2017), outras pesquisas estão direcionando uma aplicabilidade satisfatória do uso de mapa de risco em instituições hospitalares e em setores da saúde. Em relação ao centro de triagem, o mapa de risco ficou definido da seguinte forma:

Riscos biológicos: são agentes provenientes de patógenos do corpo humano, que podem provocar contágio entre os colaboradores (CARVALHO; LUZ, 2018). Devido à pandemia do COVID-19 e por se tratar de um centro de triagem dessa patologia com alto potencial de transmissão entre humanos, o risco biológico em todos os setores do ambiente foi classificado com um grande grau de intensidade.

Riscos ergonômicos: estão relacionados à interação do trabalho e aos meios de trabalho com o colaborador (QUARTO *et al.*, 2018a). No centro de triagem, o risco ergonômico foi classificado em grande grau de intensidade, na sala de espera, devido ao auxiliar administrativo exercer sua função em uma mesa de computador. Nos demais setores (sala de enfermagem e consultório médico), o risco foi classificado em pequeno grau de intensidade.

Riscos químicos: são riscos gerados pelo manuseio de substâncias químicas, assim como pela administração de medicamentos que podem vir a provocar alergias e até mesmo neoplasias (QUARTO *et al.*, 2018b). Esse risco é considerado em grau médio, no consultório médico e na sala de enfermagem, pois os profissionais da enfermagem e de medicina administram medicamentos e outras substâncias químicas durante a sua jornada de trabalho.

Riscos físicos: são riscos ocasionados por radiações, ruídos, temperatura, eletricidade e iluminação (QUARTO *et al.*, 2018b). O risco físico foi classificado de grau médio, na sala de enfermagem e no consultório médico do centro de triagem, pois, na pesquisa de campo, foi observado que esses postos de trabalho possuem uma lâmpada queimada. Na sala de espera, o risco físico está classificado como pequeno.

Riscos de acidente: qualquer fator que coloque o profissional em uma situação vulnerável de risco, bem como a sua dignidade, seu bem estar psíquico e seu bem estar físico, pode ser considerado um risco de acidente (QUARTO

et al., 2018b). De acordo com Camisassa (2015), a sobrecarga de trabalho e trabalhos noturnos são considerados agentes de acidente, logo o risco de acidente foi classificado em grau médio, na sala de enfermagem e no consultório médico, devido à carga horária de trabalho exaustiva desses profissionais. Na sala de espera, o risco de acidente está classificado em grau pequeno.

A análise da Segurança do Trabalho no centro de triagem

Com as visitas realizadas no centro de triagem, observou-se algumas irregularidades. A partir da pesquisa de campo, elaborou-se aspectos relevantes presentes nas Normas Regulamentadoras do Ministério do Trabalho e Emprego voltadas para os centros de triagem. As normas utilizadas para a realização deste trabalho estão presentes no Quadro 1.

Quadro 1 – Normas aplicadas no centro de triagem – COVID-19

Normas aplicadas no centro de triagem – COVID-19	
NR 1	Disposições Gerais
NR 2	Inspeção Prévia
NR 4	Serviços Especializados em Engenharia de Segurança e em Medicina do Trabalho (SESMT)
NR 6	Equipamentos de Proteção Individual (EPI)
NR 7	Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional (PCMSO)
NR 9	Programa de Prevenção de Riscos Ambientais (PPRA)
NR 15	Atividades e Operações Insalubres
NR 16	Atividades e Operações Perigosas
NR 17	Ergonomia
NR 23	Proteção Contra Incêndios
NR 24	Condições Sanitárias e de Conforto nos Locais de Trabalho
NR 26	Sinalização de Segurança
NR 32	Segurança e Saúde no Trabalho em Serviços de Saúde

Fonte: elaborada pelos autores.

Vale mencionar que serão citadas, nesta pesquisa, apenas as NRs que apresentaram qualquer irregularidade em sua execução, ou seja, a NR 6 (Equipamentos de Proteção Individual), a NR 17 (Ergonomia), a NR 23 (Contra Incêndios) e a NR 24 (Condições Sanitárias e de Conforto nos Locais de Trabalho).

NR 6 (Equipamentos de Proteção Individual)

A Norma Regulamentadora seis trata dos Equipamentos de Proteção Individual (EPI) e estabelece as condições nas quais os equipamentos devem ser fornecidos pelas empresas, assim como as responsabilidades dos colaboradores, do empregador, do fabricante nacional, do importador e as atribuições relacionadas ao Ministério do Trabalho e Emprego (TRAJANO, 2018)

De acordo com Badri, Boudreau-Trudel e Souissi (2018), equipamento de proteção individual é todo dispositivo ou produto que visa proteger o trabalhador, individualmente, contra qualquer risco que ameace a sua segurança, saúde e integridade física enquanto ele exerce sua atividade laboral. O Quadro 2 apresenta os Equipamentos de Proteção Individual que devem ser utilizados em centros de triagem do COVID-19, conforme recomendado pela Organização Mundial da Saúde (2020) e a NR 6.

Quadro 2 – EPIs utilizados em centros de triagem do COVID-19

EPI'S utilizados em centros de triagem do COVID-19	
Centros de Triagem do COVID-19	Máscara N95
	Máscara facial
	Macacão impermeável
	Botas ou sapatos fechados
	Proteção ocular (na ausência de máscara fácil)
	Toucas

Fonte: elaborado pelos autores.

Em relação aos Equipamentos de Proteção Individual, foi observado que nem todos os apresentados no Quadro 2 estavam sendo utilizados pelos colaboradores. Os profissionais usavam máscara N95 e sapatos fechados, entretanto não vestiam macacão impermeável, toucas, ou então utilizavam proteção ocular ou máscara facial. Vale mencionar que as máscaras utilizadas possuíam o certificado de aprovação do órgão nacional competente em matéria de segurança e saúde no trabalho do Ministério do Trabalho e Emprego (MTE) e todas apresentaram estar em perfeito estado para uso, entretanto, para que o colaborador esteja em total segurança, faz necessário o uso de todos os equipamentos citados no Quadro 2.

É pertinente referir que os colaboradores precisam ser orientados pela empresa contratante quanto ao uso adequado dos equipamentos de proteção individual, bem como sobre seu descarte. Durante a visita pelo centro de triagem, observaram-se as várias etapas que são realizadas durante o processo de triagem do COVID-19. O problema mais comum encontrado foi o não uso dos equipamentos de proteção necessários pelos colaboradores. Uma realidade que pode ser resultante de falhas na fiscalização ou na disponibilidade do órgão contratante.

Com base nas não conformidades encontradas em relação a NR 6, o uso de proteção ocular ou de máscara facial atuaria na proteção dos olhos contra impactos de partículas volantes a que ele está sendo exposto nessa atividade. Enquanto as luvas, o macacão impermeável e a touca protegeriam o profissional contra o risco de contato com fluidos corporais, excreções, mucosas, secreções e/ou equipamentos contaminados.

NR 17 (Ergonomia)

De acordo com a Norma Regulamentadora 17, do Ministério do Trabalho e Emprego, a ergonomia visa estabelecer parâmetros que permitem a adaptação das condições de trabalho às características psicofisiológicas dos trabalhadores, de modo a proporcionar um máximo de conforto, de segurança e de desempenho eficiente (QUARTO *et al.*, 2019). Segundo Iida (2005), a ergonomia é um estudo do relacionamento entre o homem e o seu trabalho, equipamento, ambiente e, particularmente, a aplicação dos conhecimentos de anatomia, fisiologia e psicologia na solução dos problemas surgidos desse relacionamento.

Em relação ao centro de triagem, a principal irregularidade relacionada à NR 17 observada na pesquisa de campo foi o dimensionamento do espaço do trabalho com computadores. De acordo com Iida (2005, p. 85) “a posição exige atividade muscular do dorso e do ventre para mantê-la”. Praticamente todo o peso do corpo é suportado pela pele que cobre o osso ísquio, nas nádegas (QUARTO *et al.*, 2019), logo a cadeira deve possibilitar mudanças frequentes de postura, para que não haja fadiga. É importante ressaltar o apoio dos pés, as dimensões do assento e espaços para pernas. Esses fatores proporcionam conforto ao colaborador, pois facilitam que um indivíduo varie sua postura, permitindo o descanso. A mesa e a cadeira devem ser desenhadas de forma que a superfície de trabalho esteja no mesmo nível dos cotovelos e que a pessoa fique com as costas eretas e os ombros relaxados (QUARTO *et al.*, 2019).

No centro de triagem, as cadeiras não são reguláveis e giratórias, os assentos não são acolchoados e arredondados e não dispõem da opção de inclinação e apoio para dorso e braços. Foi possível observar, também, que não há espaço suficiente para as pernas do trabalhador, e a mesa de trabalho não atende aos requisitos básicos de ergonomia. Observando o posicionamento de costas, braços e pernas do funcionário, foi possível notar que ele se encontrava com o tronco inclinado e os braços abaixo do ombro. Não há regulação de ajuste para o espaldar das cadeiras, e elas não possuem braços de apoio. As cadeiras possuem patas fixas, logo o mobiliário não possui regulação, o que gera desconforto. As não conformidades analisadas podem surtir possíveis doenças como lesões por esforço repetitivo, distúrbios osteomusculares relacionados ao trabalho, lombalgias, etc.

NR 23 (Proteção contra Incêndio)

A NR 23 (Proteção contra incêndio), de acordo com Brasil (2011), dispõe da proteção contra incêndios e das medidas preventivas cabíveis. De acordo com a Norma 23, o empregador deve disponibilizar, para os seus contratados, informações a respeito do manuseio dos dispositivos de combate ao incêndio; procedimentos para evacuação do ambiente de trabalho com segurança; e os dispositivos de alarme presentes no ambiente (CAMISASSA, 2015).

Os ambientes laborais, segundo a NR 23, devem dispor de saídas, em número suficiente e localizadas, de modo que os colaboradores que se encontram nesses locais possam abandoná-los com segurança e rapidez, em casos de emergência (BRASIL, 2011), ou seja, as saídas de emergências não podem ser obstruídas

por qualquer objeto, para que a evacuação imediata do local não seja impedida (CAMISASSA, 2015). A autora ainda destaca que as aberturas, vias de passagem e saídas devem ser assinaladas por placas ou sinais luminosos.

Na pesquisa de campo, notou-se que o centro de triagem não possui saídas de emergência, dispositivos de combate ao incêndio ou dispositivos de alarme, uma vez que se encontra instalado em um container adaptado para o atendimento de pacientes com sintomas do COVID-19. O container possui cerca de 12 metros de comprimento x 2,5 de largura e 2,9 m de altura. Ele foi dividido em 4 ambientes, sendo esses: recepção, sala de enfermagem, sala de atendimento médico e banheiro. O ambiente possui apenas uma porta de acesso, a qual é destinada para entrada/saída de funcionários e/ou paciente, logo o local não se encontra de acordo com as exigências da NR 23.

NR 24 (Condições Sanitárias e de Conforto nos Locais de Trabalho)

A NR24 trata das condições sanitárias e de conforto nos ambientes laborais. É uma norma geral, de cumprimento obrigatório por todas as organizações e atividades econômicas (MARINQUI, 2018). A Norma Regulamentadora 24 dispõe de requisitos a serem observados nos vestiários, nas cozinhas, nos refeitórios, nos alojamentos, nas instalações sanitárias e nos locais para refeições (CAMISASSA, 2015). De uma forma geral, consolida parâmetros numéricos e proporções em prol do conforto e das condições sanitárias do local de trabalho.

Em relação à aplicabilidade da NR 26 no centro de triagem objeto de estudo, foi observado que ele não possui lavatórios, vestiários, armários de compartilhamento duplo, cozinhas e alojamento. Por ser tratar de um container adaptado para o centro de triagem, o local possui apenas sanitários separados por gênero e três salas adaptadas para o atendimento. Cabe mencionar que não há banheiros químicos fora do container, ou seja, os pacientes utilizam o mesmo banheiro que os funcionários.

Discussão

A chegada do COVID-19, no Brasil, colocou à prova toda a estrutura de vigilância do país. Diariamente, a estatística de detecção de novos casos é divulgada pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A patologia tornou-se um

assunto em evidência, nas comunidades políticas, sociais e científicas. A base de dados da Scopus já possui 14.429 pesquisas científicas acerca do COVID-19, de acordo com um levantamento bibliométrico realizado na plataforma, no dia 03 de junho de 2020.

O registro de novos casos, a possível evolução da patologia para manifestações graves e o fato de não haver tratamento ou vacina eficazes justificam as medidas preventivas de contágio, bem como a necessidade de implementação de estratégias para conter os níveis de contaminação. Os centros de triagem fazem parte da estratégia adotada por municípios em todo o Brasil. Os profissionais que atuam neles estão na linha de frente de combate ao vírus, logo correm altos riscos de contaminação, entretanto a contaminação pelo COVID-19 não é o único risco a que estão expostos.

A pesquisa de campo realizada no centro de triagem objeto de estudo permitiu a identificação de diversos riscos e irregularidades que podem comprometer a saúde dos profissionais que nele atuam. O referido local não se encontra nos parâmetros exigidos pelas Normas Regulamentadoras do Ministério do Trabalho e Emprego. As condições de trabalho nas quais os profissionais estão atuando formam agentes de riscos capazes de comprometer a integridade física e mental deles.

Os trabalhadores não utilizam os equipamentos de proteção individual necessários, e o centro de triagem apresenta problemas de instalação e de estrutura física, o que facilita o contágio pelo COVID-19. De acordo com Huang *et al.* 2020, o coronavírus possui um período médio de incubação que varia de cinco a doze dias, tempo que os primeiros sintomas da infecção levam para aparecer. Ainda segundo os autores, não se sabe ao certo o período o qual a transmissão pode ocorrer. Algumas pesquisas apontam sete dias após o início dos sintomas, enquanto outras afirmam que a transmissão ocorre sem o aparecimento de sinais e sintomas. Frente a esse cenário, pode-se considerar que um profissional eventualmente contaminado pelo COVID-19, no centro de triagem, pode transmitir a doença para outros indivíduos, sem que haja manifestação de sintomas.

De forma geral, os ambientes hospitalares são definidos como insalubres, perigosos e penosos para os que ali exercem suas atividades laborais. Além dos riscos já discutidos neste estudo, os profissionais da saúde também são expostos ao sofrimento psíquico, diante da alta pressão psicológica e social

à qual estão submetidos. As condições de trabalho aqui apresentadas podem acarretar transtornos mentais como a depressão e a ansiedade, uma vez que a pandemia está afetando, principalmente, idosos e profissionais da área da saúde.

Considerações finais

A análise de segurança do trabalho, no centro de triagem objeto de estudo, apresentou a necessidade de um conjunto de medidas para minimizar ou erradicar os riscos presentes neste ambiente laboral. O centro de triagem está fora da conformidade exigida pelo Ministério do Trabalho e Emprego, logo a saúde e a integridade dos profissionais, nele atuantes, correm riscos a longo e a curto prazo. Como a metodologia utilizada para o desenvolvimento desta pesquisa foi a observação, medidas corretivas não foram propostas para o órgão responsável pelo centro de triagem de COVID-19.

Sugere-se, para trabalhos futuros, que sejam realizadas análises da segurança do trabalho em outros centros de triagem, instalados em outras regiões do país. Outro ponto sugerido é que se realize a medição da intensidade dos riscos aos quais os trabalhadores de outras instalações de saúde exercem suas atividades, uma vez que o trabalho de profissionais da área é intenso e desgastante.

Referências

- BADRI, A. BOUDREAU-TRUDEL, B. SOUSSI, A. S. Occupational Health and Safety in the Industry 4.0 Era: A Cause for Major Concern? **Safety Science**, Houston,; Editora Board, v. 109, n. 256, nov., 2018.
- BRASIL. **Norma Regulamentadora NR-23: proteção contra Incêndio**, 2011. Disponível em: <https://www.normaslegais.com.br/legislacao/trabalhista/nr/nr23.htm>. Acesso em: 08 set. 2020.
- CAMISASSA, M. Q. **Segurança e saúde no trabalho: NRs 1 a 36 comentadas e descomplicadas**. Rio de Janeiro: Forense; São Paulo: Método: 2015.
- CARVALHO, T. S.; LUZ, R. A. Acidentes biológicos com profissionais da área da saúde no Brasil: uma revisão da literatura. **Arq. Med. Hosp. Fac. Cienc. Med. Santa Casa São Paulo**, São Paulo; Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, v. 63, n. 1, nov./dez., 2018.
- CORONAVÍRUS. **Painel de casos de doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) no Brasil pelo Ministério da Saúde**. 02 jun. 2020. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 03 jun. 2020.

GONÇALVES, D. C.; GONÇALVES, I. C.; GONÇALVES, E. A. **Manual de Segurança e Saúde no trabalho**. 6. ed. São Paulo: Ltr, 2015.

G1. **Casos em municípios do interior do estado já chegam a 6.609, com 339 óbitos causados pelo novo coronavírus**. 31 mai. 2020. Disponível em: <https://g1.globo.com/rj/regiao-dos-lagos/noticia/2020/05/31/COVID-19-em-31-de-maio-casos-confirmados-pelo-estado-nas-regioes-dos-lagos-serrana-e-norte-do-rj.ghtml>. Acesso em: 03 jun. 2020.

HUANG, C.; WANG, Y.; LI, X.; REN, L.; ZHAO, J.; HU, Y.; LIU, M.; XIAO, Y.; GAO, H.; GUO, L.; XIE, J.; WANG, G.; ZIANG, R.; GAO, Z.; JIN, Q.; WANG, J.; CAO, B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**, New York; Editora Elsevier, v. 395, n. 10.223, mar., 2020.

IIDA, I. **Ergonomia: Projeto e Produção**. São Paulo: Edgard Blücher, 2005.

KAMPF, G.; TODT, D.; PFAENDER, S.; STEINMANN, E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. **Journal of Hospital Infection**, v. 104, n. 3, nov./dez., 2020.

JESUS, C. S.; PINTO, I. S.; REIS, J. L. B.; FERNANDES, J.; SANTOS, R.; SOARES, E. S. Atuação do enfermeiro do trabalho na redução de riscos biológicos no âmbito hospitalar. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, João Pessoa, : Editora Fiocruz, v. 15, n. 54, nov./dez., 2017.

LERMEN, F. H.; CARDOSO, S. C.; PERALT, C. B. D. L.; MATIAS, G. D. S.; CAMPSO, R. V. D. M. Elaboração do Mapa de Risco em uma indústria de Biossegurança. **Revista Latino-Americana de Inovação e Engenharia de Produção**, Curitiba; Biblioteca Digital de Periódicos da UFPR, v. 4, n. 6, out./dez., 2016.

MARINQUI, T. C. R. Análise da higiene e segurança do trabalho no supermercado Big Planalto. **Rev. Ciênc. Empres. UNIPAR**, Umuarama; Editora Master, v. 19, n. 1, jan./jun., 2018.

MILLET, J. K.; WHITTAKER, G. R. Host cell proteases: Critical determinants of coronavirus aspect and pathogenesis. **Virus Research**, New York: Editora Elsevier, v. 16, n. 202, abr., 2015.

PEREIRA, A. S.; SHITSUKA, D. M.; PARREIRA, F. J.; SHITSUKA, R. **Metodologia da pesquisa científica**. 1. ed. Santa Maria: Editora Atlas, 2018.

ONYEAKA, H. K.; ZAHID, S.; PATEL, R. S. The unaddressed 16 Spector f behavioral behavior during a coronavirus pandemic. **Cureus**, New York: Editora Board, v. 12, n. 3, dez., 2020.

QUARTO, L. C.; SOUZA, S. M. F.; TEIXEIRA, F. L. F.; LUQUETTI, E. C. F.; FERNANDES, A. S. Ergonomia cognitiva: uma análise das publicações por intermédio da bibliometria. **Linkscienceplace**, Campos dos Goytacazes; Editora Essentia, v. 5, n. 4, nov./dez., 2018a.

QUARTO, L. C.; SOUZA, S. M. F.; FOLIGNO, R. N.; AMARAL, A. C. S.; BARBOSA, B. C. L.; MENDES, L. S.; SIQUEIRA, M. S.; FERREIRA, G. N.; OLIVEIRA, I. S. Riscos ocupacionais e medidas preventivas: um estudo de caso numa clínica odontológica universitária. **Revista Engenharia em Ação UniToledo**, Araçatuba-, v. 03, n. 01, jan./jun. 2018b.

QUARTO, L. C.; SOUSA, S. M. F.; TEIXEIRA, F. L. F.; FERNANDES, A. S.; AMARO, T. C. F. Análise de aspectos ergonômicos: um estudo de caso no setor administrativo de uma Unidade Básica de Saúde (UBS). *In*: ENCONTRO MINEIRO DE ENGENHARIA DE PRODUÇÃO, de agosto 2019, Viçosa. **Anais...** Viçosa, 2019.

SANTOS, S.; LIMA, C. M.; VICENTE, J. T. S.; SILVESTRE, G. C. S. B. S. Mapa de risco como instrumento norteador a enfermagem do trabalho: prevenção e promoção da saúde ocupacional. **Enferm Bras**, Brasília: Editora Udesc, v. 19, n. 1, nov./dez., 2019.

TRAJANO, J. D. S. **Caracterização dos acidentes de trabalho em Uberaba - MG: compreensão de suas causas, atenção na Rede SUS e impactos sobre condições de vida e trabalho.** 2018. 113 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2018.

Desenvolvimento de vacinas contra SARS-CoV-2

Leandro de Oliveira Santos

Considerações iniciais

Vacinas são desenhadas para impulsionar nossa resposta imune natural contra um determinado patógeno que possa invadir nosso organismo, causando sintomas característicos de uma doença ou até a morte. Primeiramente, os antígenos (moléculas únicas na superfície do patógeno) são reconhecidos. Idealmente, o sistema imune responde à presença desses antígenos ao produzir células de defesa que ataquem diretamente o patógeno ou pela produção de proteínas chamadas anticorpos, que aderem ao antígeno e atraem células do sistema imune que fagocitam e destroem o patógeno (PEEPLS, 2020).

As vacinas são a forma mais eficaz e econômica de prevenir e controlar doenças infecciosas. Além disso, seu custo-benefício é maior que os tratamentos com drogas, antivirais ou terapias imunológicas, pois reduz as taxas de morbidade e mortalidade, preferencialmente sem efeitos adversos (ANDRÉ, 2001).

É inevitável que demore para se desenvolver novas vacinas. O emprego da vacinação é para indivíduos saudáveis na prevenção de doenças e não aos doentes para tratar uma enfermidade já estabelecida. Uma maneira de acelerar esse processo é utilizar tecnologias existentes com componentes de outras vacinas como espinha dorsal, adaptadas ao patógeno em questão (CHEN *et al.*, 2020).

Nas últimas duas décadas, três coronavírus que causam doenças em humanos (SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2) surgiram mundialmente, ocasionando considerável ameaça à saúde humana. Não existem vacinas aprovadas pra nenhum CoVs, porém o conhecimento adquirido das tentativas de desenvolvimento das vacinas para SARS e MERS possibilitou que pesquisadores iniciassem os estudos contra SARS-CoV-2, semanas após o surgimento do surto (GUARNER, 2020).

O objetivo principal de uma vacina é desenvolver uma imunidade de longa duração sem exposição ao peso da doença. Novos candidatos vacinais estão, atualmente, em avaliação quanto à segurança e à resposta imune (CHARY *et al.*, 2020).

Linha do tempo no desenvolvimento de vacinas

Por que demora tanto para a produção de uma vacina? Como mencionado anteriormente, não existem vacinas aprovadas para nenhum coronavírus. Além disso, muitas tecnologias utilizadas para seu desenvolvimento são novas e precisam ser testadas de acordo com suas seguranças (AMANAT; KRAMMER, 2020).

Primeiramente, a vacina é testada em modelos animais apropriados para observar seus efeitos protetivos, entretanto tais modelos são um desafio para SARS-CoV-2. O vírus não cresce em camundongos selvagens e apenas induz uma doença discreta em animais transgênicos, expressando o receptor ACE2 de humanos (AMANAT; KRAMMER, 2020).

Mesmo na ausência de modelo animal, é possível avaliar a vacina por meio do soro de animais vacinados em ensaios de neutralização *in vitro*. Dados de segurança pós-desafio devem ser coletados para avaliar possíveis complicações, como as observadas em vacinas para SARS-CoV e MERS-CoV (AMANAT; KRAMMER, 2020).

Em segundo lugar, sua toxicidade precisa ser testada em animais, de acordo com os protocolos de Boas Práticas Laboratoriais (BPL), com duração média de três a seis meses. Para algumas plataformas vacinais, parte desse procedimento pode ser pulada se houver dados suficientes de produção seguindo o mesmo método. Vacinas para humanos seguem as normas de produção denominadas de Boas Práticas de Produção ou Fabricação (BPF) para assegurar sua qualidade e segurança. Isso requer estrutura, equipe treinada, documentação própria e matéria bruta de qualidade. Para a maioria dos candidatos vacinais de SARS-CoV-2, esses processos ainda não existem, e elas precisam ser desenvolvidas do início (AMANAT; KRAMMER, 2020).

Finalizadas as etapas anteriores, os testes clínicos podem iniciar. Tipicamente, o desenvolvimento clínico das vacinas começa com uma pequena triagem de fase I, para avaliar a segurança dos candidatos vacinais em humanos. Essa etapa é seguida pela fase II (formulação e dosagens são estabelecidas para iniciar a prova de eficácia) e, finalmente, a fase III, na qual a eficácia e a segurança do produto devem ser demonstradas em um grupo maior de indivíduos (AMANAT; KRAMMER, 2020).

Outra etapa importante é provar a capacidade de produção de quantidade suficiente de vacina de qualidade. Embora seja benéfico, mesmo se apenas uma quantidade de doses limitadas estiverem disponíveis para proteger trabalhadores da saúde e/ou segmentos mais vulneráveis da população, o objetivo é ter vacina disponível para toda a população mundial (AMANAT; KRAMMER, 2020).

Finalmente, requer tempo para distribuir e administrar as vacinas. Para vacinar uma grande população, geralmente, gastam-se semanas. Dado que a população é imunologicamente “despreparada” para SARS-CoV-2, é provável que mais de uma dose da vacina seja necessária. Vacinação em regime de reforço é, normalmente, usada nesses casos, e o tempo de espaçamento entre as duas doses é de três a quatro semanas. É possível que a proteção imunológica seja alcançada apenas de uma a duas semanas após a segunda vacinação. Assim, esse processo acrescenta de um a dois meses na linha temporal das ações de imunização contra COVID-19 (AMANAT; KRAMMER, 2020).

Mesmo que muitos atalhos sejam utilizados durante as etapas de desenvolvimento vacinal, é pouco presumível que a vacina fique pronta antes de seis meses após o início dos testes clínicos (AMANAT; KRAMMER, 2020).

Desafios e investimentos

No contexto da pandemia causada por SARS-CoV-2, vacinas irão ajudar no controle e na redução da transmissão da doença, criando uma imunidade herdada, especialmente entre populações vulneráveis mais propensas a sintomas severos, além de proteger indivíduos saudáveis contra infecção (PANG *et al.*, 2020).

Entretanto existem obstáculos sociais, clínicos e econômicos para as vacinas e para programas de vacinação, que incluem (a) a vontade da população de se submeter à vacinação utilizando uma nova vacina; (b) os efeitos colaterais e as reações adversas da vacinação; (c) a diferença potencial e/ou a baixa eficácia da vacina em populações diferentes das utilizadas em testes clínicos; e (d) a acessibilidade das vacinas a uma dada população (incluindo o custo e a disponibilidade da vacina) (PANG *et al.*, 2020).

É notória e urgente a necessidade de desenvolvimento de uma vacina efetiva contra a infecção por SARS-CoV-2, não somente no controle da pandemia, mas na estabilização do humor global e na retomada da economia. Mais de 110 companhias farmacêuticas e grupos de pesquisa lançaram seus programas de desenvolvimento vacinal no combate à COVID-19, utilizando diversas abordagens (REMY *et al.*, 2014).

Até o momento, a Coalisão de Inovações em Preparação para Epidemias (CEPI) investiu aproximadamente 30 milhões de dólares em desenvolvimento de vacinas em empresas como a Moderna®, Inovio® e em seis outros grupos. Ao mesmo tempo, a CEPI também investe em instalações de fabricação e na realização dos testes clínicos (ZHANG *et al.*, 2020).

A missão da CEPI é acelerar o desenvolvimento de vacinas contra doenças infecciosas emergentes e permitir acesso igual de todas a elas. A atual pandemia será o maior teste da CEPI desde seu estabelecimento, em 2017 (LU, 2020).

Nas últimas décadas, uma variedade de novas tecnologias surgiu juntamente com a percepção da necessidade de melhoras nas tradicionais tecnologias de produção de vacinas. A imunopatogênese tem um importante papel na infecção e, dessa forma, é importante assegurar que as vacinas contra o vírus não irão incitar o mesmo tipo de resposta imune prejudicial ao organismo humano (LU, 2014).

Outro elemento chave nesse cenário é a população alvo. Atualmente, que tem maior risco de adquirir COVID-19 são os profissionais da saúde na linha de frente do combate à pandemia, além dos indivíduos acima de 60 anos ou aqueles com doenças pré-existentes como hipertensão ou diabetes. Dessa forma, tais indivíduos devem ser prioridade para o licenciamento e para testes clínicos das vacinas que serão disponibilizadas (HUANG *et al.*, 2020).

Seleção do antígeno

A etapa da seleção do(s) antígeno(s) a serem utilizados em um candidato vacinal é determinante para o sucesso e para a eficácia da imunização. Um antígeno com maior capacidade de ativação do sistema imune hospedeiro e com menos efeitos colaterais é sempre o alvo desejado (CHEN *et al.*, 2020).

A proteína S é, atualmente, a mais promissora para as pesquisas de vacinas contra SARS-CoV-2, por estar exposta na superfície viral, sendo capaz de direcionar o reconhecimento pelo sistema imune hospedeiro e por mediar a interação da célula hospedeira por meio de sua ligação ao receptor ACE2 (HE *et al.*, 2004).

Visto que o RBD da proteína S interage diretamente com o receptor ACE2, em células hospedeiras, a imunização de RBD induz a produção de anticorpos específicos que possam bloquear o reconhecimento e, assim, prevenir efetivamente a invasão do vírus. A maioria das vacinas de subunidades em desenvolvimento contra SARS-CoV-2 usam RBD como antígeno, assim como o desenvolvimento de vacinas contra SARS-CoV e MERS-CoV (ZHU *et al.*, 2013).

Estudos demonstraram que o RBD recombinante consiste em epítopos de múltiplas conformações que induzem altos títulos de anticorpos neutralizantes contra SARS-CoV. Camundongos transgênicos para hCD26/DPP4, imunizados com RBD, também apresentaram uma produção de anticorpos neutralizantes capaz de proteger contra uma infecção por MERS-CoV (WANG *et al.*, 2020).

A subunidade S1, amplamente utilizada para desenvolvimento de vacinas, contém tanto o domínio RBD como o NTD e está, principalmente, envolvida na ligação da proteína S ao receptor hospedeiro. Foi demonstrando que S1 de MERS-CoV, formulado com adjuvante MF59, protegeu camundongos

transgênicos de hDPP4 contra o desafio viral e que o efeito protetivo foi correlacionado com o título de anticorpos neutralizantes presentes nos animais imunizados (WANG *et al.*, 2017).

O domínio N-terminal da proteína S (NTD) de vários coronavírus possui a atividade de ligação a receptores de carboidrato. Também pode ser considerado um candidato antigênico no desenvolvimento de vacinas. Estudos mostraram que recombinantes de NTD de MERS-CoV induzem a imunidade celular e a produção de anticorpos neutralizantes, antígeno específico, em camundongos, e, conseqüentemente, um efeito protetivo contra desafio viral (JIAMING *et al.*, 2017).

Tipos de vacina em desenvolvimento contra a COVID-19

Cada tipo de vacina possui vantagens e desvantagens. Vacina baseada em vírus vivo atenuado ou inativo é o tipo mais tradicional. Embora induzam alta resposta imune e proteção, a possibilidade de uma inativação incompleta ou de recuperação da virulência pode resultar em problemas de segurança. Algumas vacinas de vetores virais podem ativar resposta imunes celular e antígeno-específica com atividade neutralizante, porém também podem induzir imunidade antivector, causando resposta prejudicial. Vacinas de DNA, RNA e nanopartículas são de grande segurança, porém sua imunogenicidade é menor do que nas demais, sendo necessária otimização das sequências, rotas de imunização alternativas, inclusão de adjuvantes apropriados ou aplicação de abordagens de imunização combinadas (WANG *et al.*, 2020).

Vacinas de partículas inteira mortas ou vivas atenuadas

As vacinas de partículas inteiras mortas ou as vivas atenuadas apresentam múltiplos componentes antigênicos ao hospedeiro e podem, assim, induzir diversos efeitos imunológicos contra o patógeno. São vacinas tradicionais com tecnologia de preparo maduro (SHARMA; KRAUSE; WORGALL, 2011).

Nesse tipo de produto, é usado o vírus que não se replica, conseqüentemente sua capacidade de infecção é reduzida ao deletar componentes cruciais do genoma viral por métodos químicos ou físicos (PETROVSKY; AGUILAR, 2004).

O Centro de Controle de Doenças e Prevenção Chinesa e diversas outras instituições isolaram, com sucesso, cepas do vírus SARS-CoV-2, dando início ao desenvolvimento de vacinas relevantes (SHARMA; KRAUSE; WORGALL, 2011).

A empresa farmacêutica Codagenix Inc.[®] (Farmingdale, NY, Estados Unidos), em colaboração com o Instituto do Soro da Índia Ltda.[®], está desenvolvendo uma vacina viva atenuada contra SARS-CoV-2, com deotimização viral como desenho racional (SHARMA; KRAUSE; WORGALL, 2011).

A vacina desenvolvida pelo Centro de Controle de Doenças e Prevenção Chinesa encontra-se em fase I da etapa clínica. Todas as demais citadas acima estão em fase pré-clínica, porém muitas outras desse mesmo tipo estão em franco avanço, em outros países (WHO, 2020).

Vacina de subunidade recombinante

Vacinas de subunidades incluem um ou mais antígenos com forte capacidade imunogênica para estimular o sistema imune hospedeiro. São, geralmente, mais seguras, de fácil produção e capazes de gerar menos efeitos colaterais, sem promover a instalação da doença viral, entretanto precisam da adição de adjuvantes em sua composição, para a promoção de uma resposta imune forte e protetiva, além de múltiplas doses vacinais (reforços) (OKBA; RAJ; HAAGMANS, 2017).

A empresa *Clover Biopharmaceuticals* (Chengdu, China) está testando, em fase pré-clínica, uma vacina recombinante baseada na proteína S, na forma trimérica (*S-Trimer*) de SARS-CoV-2. A corporação confirmou a geração de anticorpos neutralizantes antígeno-específicos para essa proteína, no soro de pacientes totalmente recuperados de COVID-19. Em colaboração com a GSK, está sendo utilizado o sistema de adjuvantes junto ao *S-Trimer*, para melhora da resposta imune. Essa vacina encontra-se em fase pré-clínica, nos estudos (AHN *et al.*, 2020).

A Universidade de Queensland (Brisbane, Austrália) está desenvolvendo vacinas de subunidade usando a tecnologia de “pinça molecular”. A pinça molecular é um polipeptídeo que estabiliza a proteína de superfície e melhora o reconhecimento do antígeno, induzindo resposta imune. A Universidade de Queensland aplicou o sistema de adjuvante da GSK para o desenvolvimento de uma vacina mais eficaz, em parceria com a CEPI (AHN *et al.*, 2020).

A Novavax Inc.[®] (Rockville, MD, Estados Unidos) anunciou que produziu múltiplas nanopartículas candidatas a vacinas baseadas na expressão recombinante da proteína S e combinou com seu adjuvante Matrix-M à base de saponina. Agora, estão testando sua eficácia em modelos animais para identificar o candidato vacinal ótimo para testes em humanos. A Johnson & Johnson[®], o Instituto Pasteur e a Chongqing Zhifei Biological Products Co. Ltda.[®] também iniciaram estudos com esse tipo de vacina contra SARS-CoV-2. Dessas candidatas, vacinas somente as da empresa Novavax[®] encontram-se em fase I para II dos testes clínicos. As demais estão em etapas pré-clínicas (WHO, 2020; ZHANG *et al.*, 2020).

Vacinas de DNA

As vacinas de DNA representam uma metodologia inovadora ao injetar plasmídeos que codificam um ou mais antígenos desejados, acompanhados pela geração de resposta imunológica humoral e celular antígeno específica. Apesar do conceito de imunização por DNA ter surgido com resultados promissores em camundongos, em 1993, demonstrando imunidade protetiva contra o vírus da influenza, durante décadas, esses achados não se traduziram em vacinas para humanos. Novas formulações melhoraram a performance de ácidos nucleicos como formas terapêuticas, com a expectativa de que esse tipo de abordagem possa, eventualmente, levar à primeira vacina baseada em nucleotídeos licenciada para humanos (CHEN *et al.*, 2020).

Diversas plataformas de vacinas de DNA foram desenvolvidas para melhorar sua eficácia, como a utilização da eletroporação na entrega dos plasmídeos e a adição de adjuvantes para uma melhor resposta imune (YANG *et al.*, 2004).

A Inovio Pharmaceuticals[®] (San Diego, CA, Estados Unidos) desenvolveu uma vacina denominada de GLS-5300 para MERS-CoV, que está entrando na fase II de testes clínicos. GLS-5300 codifica para a glicoproteína da espícula de MERS-CoV e tem demonstrado uma resposta imunogênica satisfatória (CHARY *et al.*, 2020).

Essa mesma empresa, em colaboração com a Beijing Advaccine Biotechnology[®], iniciou seus testes pré-clínicos para a vacina de DNA (INO-4800) contra COVID-19. A INO-4800 induz ativação de células T ao entregar os plasmídeos que expressam a proteína S da espícula de SARS-CoV-2. Essa

plataforma de vacina possui a vantagem de estimular a produção de anticorpos e de ativar células imunes ao entregar a vacina pela via intradérmica. A Inovio Pharmaceuticals® iniciou sua fase I de testes clínicos no início de abril de 2020, com o suporte da CEPI (AHN *et al.*, 2020; WHO, 2020).

Além dessas, a Applied DNA Sciences Subsidiary, LineaRx e Takis Biotech colaboraram para o desenvolvimento de uma vacina candidata de DNA linear contra SARS-CoV-2, que está em estudos pré-clínicos (WHO, 2020; ZHANG *et al.*, 2020).

Essa tecnologia possui vantagens sobre a vacina de RNA mensageiro quanto à sua eficiência, estabilidade e entrega, entretanto vacinas de DNA levantaram a preocupação com eventos adversos por uma possível integração do plasmídeo no genoma hospedeiro e pela geração de mutações. Estudos sugerem que a taxa de mutagenese é menor que a taxa de mutação espontânea em células mamíferas. No geral, as vacinas de DNA parecem ser seguras sem efeitos fora do alvo ou sem toxicidades idiossincráticas (SAADE; PETROVSKY, 2012).

Vacinas de RNAm

Vacinas de RNA mensageiro é uma tecnologia de rápido desenvolvimento para tratamento de doenças infecciosas. Os RNAm codificam os antígenos virais e são traduzidos pela maquinaria da célula hospedeira. Uma vez no citosol, as vacinas de RNAm produzem o antígeno e, rapidamente, são degradadas (PARDI *et al.*, 2018).

As vacinas de RNAm são consideradas uma nova tecnologia promissora com vantagens sobre as convencionais, como resposta imune melhorada, baixo custo de produção, fácil administração e com a possibilidade de produção a partir de antígenos multiméricos. Além disso, diferentemente das vacinas de DNA, os RNAm não se podem integrar ao genoma hospedeiro, diminuindo riscos de mutações (PARDI *et al.*, 2018).

As etapas de desenvolvimento da vacina de RNAm incluem seleção dos antígenos, otimização da sequência, rastreamento dos nucleotídeos modificados, otimização do sistema de entrega, avaliação da resposta imune e teste de segurança. Nenhuma vacina com essa tecnologia chegou ao mercado, o que pode levar mais tempo para estabelecer o controle de qualidade e a avaliação da segurança (JAHANAFROOZ *et al.*, 2019).

A Moderna Inc.[®] (Cambridge, MA, Estados Unidos) é a empresa mais avançada nos estágios de testes clínicos. Já iniciaram a fase II, para a vacina mRNA-1273, uma substância de RNAm encapsulado em nanopartícula lipídica que codifica para a proteína da espícula viral (S) de SARS-CoV-2. Foi desenhada *in silico*, em colaboração com o Instituto Nacional de Alergias e Doenças Infecciosas (NIAID) dos EUA, e está sendo financiada pela CEPI (AHN *et al.*, 2020).

A Universidade de Fudan (Xangai, China), juntamente à Universidade de Shanghai Jiaotong e a *Bluebird Biopharmaceutical Company*, está desenvolvendo uma vacina de RNAm com duas estratégias diferentes. A primeira, o RNAm expressa a proteína S de SARS-CoV-2 e o domínio RBD; e a segunda utiliza o RNAm para ser expresso em partículas semelhantes a vírus (VLPs) *in vivo* (ZHANG *et al.*, 2020).

Além dessas, a companhia biofarmacêutica alemã CureVac AG[®], a Stermirna Therapeutics[®], a BDGENE Therapeutics[®], a Guanhao Biotech[®], a ZY Therapeutics Inc.[®], a CanSino Biologics Inc.[®], a Faculdade de Medicina de Baylor, a Universidade do Texas e a Universidade de Tongji também anunciaram seus progressos no desenvolvimento de vacinas RNAm contra SARS-CoV-2 (WHO, 2020; ZHANG *et al.*, 2020).

Vacinas de vetores vivos

As vacinas de vetores vivos são vírus vivos (o vetor) que expressam antígenos heterólogos. São caracterizadas pela combinação da forte imunogenicidade das vacinas vivas, atenuadas com a segurança das vacinas de subunidade, além de serem amplamente usadas na indução de imunidade celular *in vivo* (ZHANG *et al.*, 2020).

A empresa Houston-based Greffex Inc.[®] completou a construção da vacina de vetor com adenovírus contra SARS-CoV-2 com a plataforma Greffex Vector, que deve seguir, agora, para os testes em animais (ZHANG *et al.*, 2020).

A Tonix Pharmaceuticals[®] anunciou a pesquisa de uma potencial vacina contra SARS-CoV-2, baseada no vírus Horsepox (TNX-1800), e a Johnson & Johnson[®] adotou a plataforma de vetor com o adenovírus AdVac[®], para o desenvolvimento de sua vacina. A empresa GeoVax-Bravoax[®] (Smyrna, GA, Estados Unidos) também está trabalhando em uma vacina baseada no vírus

Vaccinia Ankara Modificado (MVA), como vetor (SHEREEN *et al.*, 2020; WHO, 2020).

Das duas vacinas em fase II, uma é de pesquisadores da Universidade de Oxford (Reino Unido), que a desenvolvem com o vetor ChAdOx1, com base em um adenovírus de chimpanzé, utilizado anteriormente contra MERS. A outra vacina é da empresa CanSino Biologics®, na China, que utiliza o vetor Ad5-nCoV, com base em adenovírus. Ambos os candidatos vacinais parecem bem promissores e estão na corrida para seus lançamentos, no combate à pandemia (WHO, 2020).

Vacinas de epítomos ou peptídeos sintéticos

Esse tipo de vacina contém apenas fragmentos de antígenos e é, geralmente, preparado por técnicas de química sintética. São mais fáceis de preparar e simples no controle de qualidade, entretanto o baixo peso molecular e a complexidade estrutural dessas vacinas pode resultar em baixa imunogenicidade, sendo necessárias modificações estruturais, diferentes sistemas de entrega e adição de adjuvantes na formulação (AZMI *et al.*, 2014).

A Universidade de Ciências e Tecnologia de Hong Kong rastreou um conjunto de epítomos de células B e T das proteínas N e S de SARS-CoV, sendo altamente conservados em SARS-CoV-2, e a empresa Generex Biotechnology® anunciou que está trabalhando em vacinas peptídicas contra vírus pandêmicos, utilizando a tecnologia patenteada da NuGenerex Immuno-Oncology®, que visa mimetizar regiões de proteínas essenciais de um vírus quimicamente ligadas à estrutura 4-amino acid Ii-Key para assegurar a robustez da ativação do sistema imune. A vacina contra SARS-CoV-2 encontra-se em estágio pré-clínico (ZHANG *et al.*, 2020).

Abaixo, pode-se ver um resumo sobre os 10 candidatos a vacinas contra o vírus SARS-CoV-2 que estão em estágio clínico de desenvolvimento (**Tabela 1**). De acordo com relatório da OMS, em 27 de maio de 2020, são mais de 115 candidatos vacinais em desenvolvimento contra SARS-CoV-2 (WHO, 2020).

Tabela 1 – Candidatos vacinais contra SARS-CoV-2 em estágios de avaliação clínica

Plataforma	Tipo de candidato vacinal	Desenvolvedor (País)	Atual estágio da avaliação clínica	Mesma plataforma para candidatos não-coronavírus
Vírus inativo	Vírus inativo	Instituto de Biologia Médica da Academia de Ciências Médicas Chinesa (China)	Fase 1	SARS
	Vírus inativo	Instituto de Produtos Biológicos de Wuhan/Sinopharm (China)	Fase 1/2	
	Vírus inativo	Instituto de Produtos Biológicos de Beijing/Sinopharm (China)	Fase 1/2	
	Vírus inativo + alúmen	Sinovac® (China)	Fase 1/2	
Subunidade proteica	Nanopartícula da proteína S completa de SARS-CoV-2 + adjuvante Matrix M	Novavax® (Estados Unidos)	Fase 1/2	RSV; CCHF; HPV; VZV; EBOV
DNA	DNA plasmidial com eletroporação	Inovio Pharmaceuticals® (Estados Unidos)	Fase 1	Múltiplos candidatos
RNA	LNP-RNA encapsulado 3 LNP-RNA	Moderna®/ NIAID® (Estados Unidos)	Fase 2	Múltiplos candidatos
		BioNTech®/Fosun Pharma®/Pfizer® (Alemanha/China/Estados Unidos)	Fase 1/2	
Vetor viral não replicativo	Vetor Adenovírus tipo 5 ChAdOx1-S	CanSino Biological Inc.®/Instituto de Biotecnologia de Beijing (China) Universidade de Oxford/AstraZeneca® (Reino Unido)	Fase 2 Fase 3	Ebola MERS; influenza; tuberculose; Chikungunya; Zika; MenB; praga

Desenvolvimento de vacinas contra SARS-CoV-2 no Brasil

Pesquisadores do Laboratório de Imunologia do Instituto do Coração (Incor), da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM-USP), decidiram desenvolver uma vacina utilizando a plataforma de partículas semelhantes a vírus (VLPs). Essas estruturas multiproteicas possuem características semelhantes às de um vírus, facilmente reconhecidas pelas células do sistema imune. A vantagem é que tais partículas não possuem material genético, o que inviabiliza sua replicação (ALISSON, 2020).

Juntamente com as VLPs, são inseridos antígenos que estimulam a produção de anticorpos específicos. Por meio de testes, é possível verificar quais fragmentos induzem uma resposta protetora, servindo como potenciais candidatos a antígenos. A proteína utilizada, nesta vacina, é a S da espícula viral de SARS-CoV-2 (ALISSON, 2020).

Outro grupo do Instituto Butantã (São Paulo) também está formulando uma vacina contra COVID-19, por meio da combinação de duas técnicas: o mecanismo utilizado por certas bactérias ao enganar o sistema imune e a adesão de proteínas de superfície específicas. Elas liberam vesículas de membrana externa (OMVs), feitas por um material de suas membranas, para funcionarem como iscas, permitindo escapar das células de defesa e de antibióticos (ZIEGLER, 2020).

Essas vesículas são cultivadas em laboratório e podem ter aderidas à sua superfície proteínas advindas de SARS-CoV-2. A vacina irá estimular a produção de anticorpos específicos e desv outras células do sistema imune como macrófagos e leucócitos. Essa estratégia é considerada segura porque não existe o risco de causar a doença em indivíduos vacinados e porque retém a memória imune de longo prazo contra o patógeno em questão. Ambos os estudos, no Brasil, estão em fase pré-clínica do desenvolvimento vacinal (ZIEGLER, 2020).

Considerações finais

Vivemos um momento único, porém o surgimento da pandemia causada pelo vírus SARS-CoV-2 não é um evento isolado. É momento de repensarmos sobre as evidências que a ciência nos tem apresentado. Temos, ao nosso lado, a

vantagem de décadas de conhecimentos adquiridos e de avanços tecnológicos. O investimento mundial em pesquisas e o rápido desenvolvimento de drogas, terapias e vacinas contra as mais diversas doenças infectocontagiosas devem ser um esforço coletivo e de reposta mundial (ZHANG *et al.*, 2020).

Referências

- AHN, D. G. *et al.* Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Journal of Microbiology and Biotechnology**, Coreíia do Sul, v. 30, n. 3, mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.4014/jmb.2003.03011/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- ALISSON, E. Potencial vacina brasileira contra COVID-19 começa a ser testada em animais. **Jornal da USP**, São Paulo, 09 de jun. de 2020. Disponível em: <https://jornal.usp.br/ciencias/potencial-vacina-brasileira-contra-COVID-19-comeca-a-ser-testada-em-animais/>. Acesso em: 10 de set. de 2020.
- AMANAT, F.; KRAMMER, F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. **Immunity**, Estados Unidos, v. 52, n. 4, abr. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.007/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- ANDRÉ, F. E. The future of vaccines, immunisation concepts and practice. **Vaccine**, Bélgica, v. 19, n. 17-19, mar. 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(00\)00546-6/](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(00)00546-6/). Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- AZMI, F. *et al.* Recent progress in adjuvant discovery for peptide-based subunit vaccines. **Human vaccines & immunotherapeutics**, Malásia, v. 10, n. 3, 1 mar. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.4161/hv.27332/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- CHARY, M. A. *et al.* COVID-19: therapeutics and Their Toxicities. **Journal of Medical Toxicology**, Estados Unidos, v. 16, n. 3, abr. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13181-020-00777-5/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- CHEN, W.-H. *et al.* The SARS-CoV-2 Vaccine Pipeline: an Overview. **Current tropical medicine reports**, Estados Unidos, v. 7, mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40475-020-00201-6/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines. **WHO**, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-COVID-19-candidate-vaccines/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- GUARNER, J. Three emerging coronaviruses in two decades. **American Journal of Clinical Pathology**, Estados Unidos, v. 153, n. 4, mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa029/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- HE, Y. *et al.* Receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein induces highly potent neutralizing antibodies: implication for developing subunit vaccine. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, Estados Unidos, v. 324, n. 2, 12 nov. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.09.106/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.

- HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, China, v. 395, n. 10223, fev. 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5/](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5/). Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- JAHANAFROOZ, Z. *et al.* Comparison of DNA and mRNA vaccines against cancer. **Drug Discovery Today**, Irã, v. 25, n. 3, dez. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.12.003/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- JIAMING, L. *et al.* The recombinant N-terminal domain of spike proteins is a potential vaccine against Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection. **Vaccine**, China, v. 35, n. 1, jan. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.11.064/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- LU, S. Editorial overview: vaccines against challenging viral pathogens and new vaccine technology. **Current opinion in virology**, Estados Unidos, v. 6, jun. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2014.04.006/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- LU, S. Timely development of vaccines against SARS-CoV-2. **Emerging microbes & infections**, Estados Unidos, v. 9, n. 1, mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1737580/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- OKBA, N. M.; RAJ, V. S.; HAAGMANS, B. L. Middle East respiratory syndrome coronavirus vaccines: current status and novel approaches. **Current opinion in virology**, Países Baixos, v. 23, abr. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2017.03.007/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- PANG, J. *et al.* Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A Systematic Review. **Journal of clinical medicine**, Singapura, v. 9, n. 3, fev. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm9030623/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- PARDI, N. *et al.* mRNA vaccines - a new era in vaccinology. **Nature Reviews. Drug Discovery**, Estados Unidos, v. 17, n. 4, 12 jan. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- PEEPLER, L. News Feature: Avoiding pitfalls in the pursuit of a COVID-19 vaccine. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Estados Unidos, v. 117, n. 15, abr. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.2005456117/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- PETROVSKY, N.; AGUILAR, J. C. Vaccine adjuvants: current state and future trends. **Immunology and Cell Biology**, Austrália, v. 82, n. 5, out. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.0818-9641.2004.01272.x/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- REMY, V. *et al.* The economic value of vaccination: why prevention is wealth. **Value in Health**, França, v. 17, n. 7, nov. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3402/jmahp.v3.29284/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- SAADE, F.; PETROVSKY, N. Technologies for enhanced efficacy of DNA vaccines. **Expert review of vaccines**, Austrália, v. 11, n. 2, fev. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1586/erv.11.188/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- SHARMA, A.; KRAUSE, A.; WORGALL, S. Recent developments for Pseudomonas vaccines. **Human Vaccines**, Estados Unidos, v. 7, n. 10, out. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.4161/hv.7.10.16369/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.

- SHEREEN, M. A. *et al.* COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. **Journal of advanced research**, China, v. 24, jul. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2020.03.005/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- WANG, N. *et al.* Subunit vaccines against emerging pathogenic human coronaviruses. **Frontiers in microbiology**, Estados Unidos, v. 11, fev. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00298/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- WANG, Y. *et al.* Receptor-binding domain of MERS-CoV with optimal immunogen dosage and immunization interval protects human transgenic mice from MERS-CoV infection. **Human vaccines & immunotherapeutics**, China, v. 13, n. 7, 3 jul. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1296994/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- YANG, Z.-Y. *et al.* A DNA vaccine induces SARS coronavirus neutralization and protective immunity in mice. **Nature**, Estados Unidos, v. 428, n. 6982, 1 abr. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature02463/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- ZHANG, J. *et al.* Progress and Prospects on Vaccine Development against SARS-CoV-2. **Vaccines**, China, v. 8, n. 2, mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/vaccines8020153/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- ZHU, X. *et al.* Receptor-binding domain as a target for developing SARS vaccines. **Journal of thoracic disease**, China, v. 5, suppl. 2, ago. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.06.06/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- ZIEGLER, M. F. Pesquisadores do ButantanButantã combinam técnicas de biotecnologia para formular vacina contra COVID-19. **Agência FAPESP**, São Paulo, 04 de mai. de 2020. Disponível em: <https://agencia.fapesp.br/pesquisadores-do-butantan-combinam-tecnicas-de-biotecnologia-para-formular-vacina-contracovid-19/33082/><https://agencia.fapesp.br/pesquisadores-do-butantan-combinam-tecnicas-de-biotecnologia-para-formular-vacina-contracovid-19/33082/>. Acesso em: 10 de set. de 2020.

Medicamentos utilizados contra SARS-CoV-2

Leandro de Oliveira Santos

Considerações iniciais

Algumas drogas antivirais estão sendo administradas durante a pandemia de SARS-CoV-2, para pacientes com sintomas da doença COVID-19. Seus efeitos terapêuticos e vantagens no tratamento devem ser ressaltados conforme os testes, em modelos confiáveis, vão-se aprofundando. Também é importante ressaltarmos a toxicologia, os efeitos colaterais e as desvantagens na administração descontrolada dessas substâncias que não foram desenvolvidas especificamente para o tratamento de SARS-CoV-2 ou de outros coronavírus (LU, 2020).

As opções terapêuticas que podem ser avaliadas e usadas contra COVID-19 são várias e incluem: moléculas que se ligam ao vírus, inibidores específicos para enzimas envolvidas na replicação e transcrição viral (inibidores de helicases e proteases), inibidores de outras proteínas virais, proteases da célula

hospedeira, inibidores de endocitose da célula hospedeira, RNAs pequenos de interferência (siRNA), RNA anti-senso e ribozimas, anticorpos neutralizantes, anticorpos monoclonais (mAbs) contra receptores do hospedeiro, moléculas que interferem no reconhecimento de RBD da subunidade S1 da proteína S viral, peptídeos antivirais contra S2 e produtos naturais (KUMAR; JUNG; LIANG, 2013).

Existe uma longa lista de agentes anti-CoV, a maioria compostos pré-clínicos, para ainda serem avaliados como agentes anti-COVID-19. Muitos inibidores de SARS-CoV e MERS-CoV podem ter sua eficácia avaliada contra SARS-CoV-2 (LU, 2020).

O maior limitante na identificação de agentes terapêuticos ideais é o tempo. Normalmente, levam-se meses ou, mesmo, anos para pesquisadores desenvolverem, produzirem, padronizarem, avaliarem, aprovarem e comercializarem agentes terapêuticos para patógenos virais. Dessa forma, os esforços atuais devem ser direcionados para a identificação e para a avaliação de drogas ou agentes imunoterapêuticos que provaram ser eficazes contra vírus similares à SARS-CoV-2 (DHAMA *et al.*, 2020).

Outra opção é redirecionar drogas antivirais usadas em outras infecções virais. Tais drogas possuem a vantagem da fácil disponibilidade, propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas conhecidas, solubilidade, estabilidade, efeitos colaterais e regimes de dosagem bem estabelecidos (PILLAIYAR; MENAKSHISUNDARAM; MANICKAM, 2020).

Análogos de nucleosídeos

Os análogos de nucleosídeos têm sido utilizados como agentes antivirais. Esses medicamentos, geralmente, interferem nas vias de síntese de nucleotídeos celulares e causam a interrupção da replicação do genoma viral pelo acúmulo de mutações e pelo bloqueio da entrada de nucleotídeos naturais na célula infectada (WANG *et al.*, 2016).

De forma geral, para vírus de genoma RNA, como é o caso dos coronavírus, os análogos de nucleosídeos agem inibindo a síntese de RNA viral. Seu principal alvo é a RNA polimerase dependente de RNA, que é responsável pela replicação do RNA viral (ARABI *et al.*, 2018).

Favipiravir (T-705) é um análogo de guanina e adenosina aprovado para o tratamento do vírus influenza e, também, eficiente para Ebola, febre amarela, Chikungunya, norovírus e enterovírus. A substância age sobre a RNA polimerase dependente de RNA, promovendo erros de incorporação de bases, dificultando a progênese do genoma viral. Favipiravir mostrou-se um potencial candidato contra SARS-Cov-2, em cultura de células Vero E6. Para pacientes com COVID-19, é usado em terapia combinada com outros agentes antivirais, como interferon- α ou baloxavir marboxil (DE CLERCQ, 2019).

Ribavirina também é um análogo de guanina para o tratamento contra hepatite C (HCV) e para infecção causada pelo vírus sincicial respiratório (RSV). Esse medicamento também tem sido utilizado em pacientes com SARS ou MERS. Entretanto, com altas doses, alguns efeitos colaterais se mostraram presentes, tais como a anemia (SO *et al.*, 2003).

Para COVID-19, ribavirina foi usado em terapia combinada com interferon peguilado. Nesse tipo de tratamento, é recomendando um monitoramento cuidadoso do paciente. Um estudo mostrou que os análogos de nucleosídeos, de ribavirina, de penciclovir e de favipiravir podem não ter efeito antiviral significativo *in vivo* contra COVID-19, já que altas doses são necessárias para reduzir a infecção viral *in vitro* (WANG *et al.*, 2020).

Remdesivir (GS-5734) é um pró-droga análogo de adenina desenvolvida para tratamento do vírus Ebola e quimicamente similar ao tenofovir, um inibidor de transcriptase reversa aprovado para tratamento de pacientes com HIV (SHEAHAN *et al.*, 2017).

Seu mecanismo de ação ainda não é claro, mas parece encerrar a síntese de RNA e/ou levar a incorporação de mutagênese nas novas fitas de RNA. Seu efeito antiviral mostrou-se positivo para MERS-CoV e SARS-CoV, em células epiteliais da via aérea (HAE), além de ter mostrado sua capacidade inibitória da replicação de MERS-CoV em camundongos (AGOSTINI *et al.*, 2018).

Remdesivir tem-se mostrado um candidato promissor no tratamento de infecções por SARS-CoV-2. Em combinação com cloroquina ou interferon beta, apresentou um significativo bloqueio da replicação de SARS-CoV-2 (WANG *et al.*, 2020).

Testes clínicos, em fase III, iniciaram o uso do medicamento em pacientes com SARS-CoV-2. A eficácia terapêutica e a segurança de favipiravir e

de remdesivir precisam ser confirmadas por pesquisas clínicas, em pacientes com COVID-19 (AHN *et al.*, 2020).

O uso prolongado de análogos de nucleosídeos pode levar a uma acidose metabólica decorrente de um tratamento com duração de mais de um mês, o que pode aumentar as chances de mortalidade. Em tratamentos com medicamentos dessa mesma classe, também foram observadas neuropatias periféricas, supressão da medula óssea, pancreatite e miopatias (JOHNSON *et al.*, 2001).

Inibidores de protease

Inibidores de protease compreendem uma outra classe de medicamentos antivirais. Como dito anteriormente, o genoma viral codifica poliproteínas que são clivadas por proteases virais para a expressão e para a replicação de seus genes. Essas drogas agem prevenindo essas clivagens ao se ligarem às enzimas (proteases) responsáveis pela clivagem proteolítica (WU *et al.*, 2004).

Drogas dessa classe, que são eficazes contra um vírus, não costumam ter eficiência contra outra espécie viral, a não ser que as proteases de ambos os vírus sejam suficientemente similares. A estrutura cristalográfica da principal protease de SARS-CoV-2 foi identificada e é bem similar à de SARS-CoV, mas, não, à de nenhuma das proteases humanas (ZHANG *et al.*, 2020).

Lopinavir e ritonavir são inibidores de protease para tratamento de HIV e apresentaram atividade antiviral no tratamento de pacientes com SARS e MERS. O segundo parece aumentar a meia-vida do primeiro inibindo a citocromo P450. Um estudo demonstrou que o tratamento combinado de lopinavir/ritonavir, com ribavirina, reduz a taxa de mortalidade e de risco de SDRA, em comparação com o ribavirina, sozinho, no tratamento contra SARS-CoV (CHU *et al.*, 2004).

Nesse sentido, em relação à SARS-CoV-2, foram iniciados os testes e recomendado o uso de lopinavir/ritonavir com IFN- α , como terapia antiviral. IFN- α é um antiviral de amplo espectro, que também é utilizado em infecções causadas pelo vírus da hepatite B (HBV). Nesse tipo de tratamento, foram comumente observados pacientes desenvolvendo náusea, vômito e diarreia, assim como a elevação discreta do nível da transaminase (LU, 2020).

Overdoses com mais de 50g de lopinavir/ritonavir foram descritas como bem toleráveis e reversíveis, porém podem diminuir o metabolismo de drogas que são substratos da CYP3A4 (citocromo P450), levando a interações medicamentosas potencialmente perigosas (ROCK *et al.*, 2014).

Danos ao fígado parecem ser raros e revertidos com a remoção da droga. Um padrão colestático é observado nesse tipo de dano e pode ser explicado pela redução da expressão da bomba de exportação de sal biliar (BSEP) em hepatócitos humanos. Artralgia e tendinopatologias podem acontecer em pacientes com tratamento pós-exposição a SARS-CoV-2, mesmo em um curto período de tratamento com lopinavir/ritonavir (LÓPEZ ASPIROZ *et al.*, 2015).

Inibidores de neuraminidase (NAIs)

Medicamentos como oseltamivir oral, zanamivir inalado e peramivir intravenoso são da classe dos inibidores de neuraminidase e recomendados para o tratamento do vírus influenza. Tais drogas atuam no bloqueio da atividade da neuraminidase, impedindo que o vírus se reproduza por meio de gemulação (CHOW; DOYLE; UYEKI, 2019).

Oseltamivir tem sido amplamente utilizado contra SARS-CoV-2 ou em casos suspeitos, em hospitais da China. O sugerido é a administração do antiviral o mais cedo possível, logo após o surgimento dos primeiros sinais da doença (BLEIBTREU *et al.*, 2018).

Foi demonstrado que os inibidores de neuraminidase são eficazes em tratamentos empíricos para MERS-CoV, entretanto não existem evidências claras da eficácia de oseltamivir no tratamento contra SARS-CoV-2 (BLEIBTREU *et al.*, 2018).

Cloroquina e hidroxicloroquina

Aprovada para o tratamento de malária (causada por espécies de *Plasmodia*), a cloroquina é um agente que se concentra em ambientes ácidos, como o vacúolo digestivo da *Plasmodia spp.*, ou no complexo de Golgi, em células humanas. O complexo de Golgi é uma coleção de vesículas onde modificações

pós-traducionais ocorrem nas proteínas, como, por exemplo, a glicosilação (HEMPELMANN, 2007).

A cloroquina, facilmente, difunde-se para os vacúolos. O ambiente ácido dos vacúolos favorece a forma protonada (carregada), que, não podendo mais se difundir (aprisionamento de íons), leva à concentração da substância nos vacúolos. Com isso, a cloroquina altera a glicosilação do receptor ACE2, diminuindo a afinidade de ACE2 pela proteína da espícula viral do coronavírus. Essa redução da afinidade ao receptor diminui as chances da entrada de SARS-CoV-2 na célula (dados de ensaio *in vitro*) (SAVARINO *et al.*, 2006).

Além disso, a cloroquina e a hidroxicloroquina inibem a via do receptor tipo-Toll (TLR). A via de TLR está relacionada com a sinalização por citocinas pró-inflamatórias. A cloroquina também tem potencial de atividade antiviral de amplo espectro por meio da inibição da acidificação endossomal, o que é necessário para a fusão da célula hospedeira com o vírus (SAVARINO *et al.*, 2006).

A cloroquina já demonstrou sua atividade antiviral contra o MERS-CoV, HIV, Ebola, Hendra e Nipah, em ensaios *in vitro*. Essa droga também possui efeito inibitório contra SARS-CoV, ao interferir na glicosilação do receptor celular ACE2 (KEYAERTS *et al.*, 2004; KONO *et al.*, 2008; VINCENT *et al.*, 2005).

Um estudo *in vitro* indicou que a substância inibe a entrada de SARS-CoV-2 na célula hospedeira, entretanto doses maiores que 5g estão associadas com mortalidades causadas por disritmia ventricular e hipocalemia. Colapso cardioventricular e hipotensão profunda podem ocorrer entre uma e três horas, após uma overdose desse medicamento. Efeitos neurológicos incluem ataques epiléticos, depressão do sistema nervoso central (SNC), e o estresse oxidativo pode levar à hemólise (GULY; DRISCOLL, 1992; RIOU *et al.*, 1988).

É importante armazenar cloroquina de forma segura para evitar acidentes domésticos. Relatos indicam que uma pequena dose de 10mg/kg em crianças, o que corresponde de um a dois comprimidos, requer avaliação médica, e que 27mg/kg é a menor dose fatal em bebês (SMITH; KLEIN-SCHWARTZ, 2005).

A hidroxicloroquina é um derivado da cloroquina. Considerada menos tóxica, o mecanismo da hidroxicloroquina ainda não é bem compreendido. Tanto a hidroxicloroquina como a cloroquina podem inibir a 2D6 (citocromo P450), o que pode aumentar as concentrações de metoprolol, propranolol, opiáceos, antiarrítmicos, antidepressivos e antipsicóticos no organismo. Em doses acima

de 4g de hidroxicloroquina, foram reportados sintomas severos de hipotensão, hipocalemia e disritmia ventricular (SOMER *et al.*, 2000).

Informações sobre a eficácia da hidroxicloroquina no tratamento de COVID-19 ainda são limitadas. Em um estudo, 31 pacientes infectados com COVID-19 foram tratados com hidroxicloroquina e 80% apresentaram melhora clínica após 5 dias, quando comparados com o grupo controle. Um paciente apresentou erupções cutâneas e dor de cabeça que se resolveram sem a necessidade de nenhuma intervenção (CHEN *et al.*, 2020).

A ingestão acidental de uma dose maior que 5g de cloroquina pode ser tratada com infusão de epinefrina e Diazepam, por 30 minutos, intubação e aspiração nasogástrica. A hipocalemia, comumente observada em overdoses de cloroquina e de hidroxicloroquina, pode estar relacionada com a diminuição de potássio intracelular. A administração de bicarbonato de sódio pode tratar o bloqueio dos canais de sódio cardíaco, porém causa uma piora no quadro de hipocalemia. Assim, pacientes com doenças cardíacas específicas devem levar em consideração esses eventos e pesar o uso dessa terapia no combate à COVID-19 (CLEMESSY *et al.*, 1995).

Cloroquina e hidroxicloroquina também podem levar à retinopatias. Esse tipo de consequência toxicológica se pode desenvolver cinco anos após a terapia e não é esperado em um tempo curto de uso. Longos períodos de uso de hidroxicloroquina também estão associados a cardiomiopatias (JOYCE; FABRE; MAHON, 2013).

Dada a necessidade de tratamentos para o combate à pandemia causada por SARS-CoV-2, a cloroquina está sendo avaliada em diversos ensaios clínicos. Em 28 de março, o FDA autorizou o uso de fosfato de cloroquina e de sulfato de hidroxicloroquina em casos emergenciais de COVID-19. A Agência de Medicamentos Europeia recomenda um uso restrito desses medicamentos, dependendo dos resultados de testes clínicos. A Academia Americana de Toxicologia Clínica (AACT), a Associação Americana de Centros de Controle de Envenenamento (AAPCC) e a Faculdade Americana de Toxicologia Médica (ACMT) recomendam que o uso da cloroquina e da hidroxicloroquina deve acontecer apenas sob a supervisão do médico responsável pelo paciente, mediante uma indicação aprovada pelo FDA, como parte de um teste de tratamento para COVID-19 ou como parte de um protocolo hospitalar aprovado (CHARY *et al.*, 2020).

Azitromicina

Azitromicina é um antibiótico macrolídeo com atividade de inibição da síntese proteica bacteriana, ao se ligar à subunidade 50S do ribossomo bacteriano, usado para tratar a doença pulmonar obstrutiva crônica e a doença reativa das vias aéreas (PARNHAM *et al.*, 2014).

Esse medicamento demonstrou seu efeito na redução da liberação do vírus sincicial respiratório (RSV), ao diminuir a sinalização por interferon *in vivo* e na liberação de citocinas pró-inflamatórias em células epiteliais e em músculo liso das vias aéreas. Um estudo demonstrou que tratamento conjunto com hidroxicloroquina e azitromicina reduziu significativamente mais a carga viral em pacientes acometidos pela COVID-19 do que em indivíduos tratados somente com hidroxicloroquina (PARNHAM *et al.*, 2014).

O principal efeito tóxico da azitromicina são as disritmias cardíacas. Um estudo observou um aumento triplo nos casos de morte se comparado com outros antibióticos. É de se esperar que a combinação de hidroxicloroquina e cloroquina com a azitromicina precipitem os casos de disritmias cardíacas, o que não aconteceria com o uso isolado de azitromicina para pacientes com COVID-19 (BAKER; COUCH, 2007).

Inibidores de ACE e ibuprofen

O uso de inibidores de ACE pode aumentar a expressão do receptor ACE2 em tecidos humanos, tornando o organismo mais susceptível à infecção por SARS-CoV-2, no entanto foi observado que os inibidores de ACE reduzem a entrada do vírus em células hospedeiras, por meio de uma inibição competitiva com a espícula viral, em ensaios *in vitro* (KUBA *et al.*, 2005).

Além disso, células alveolares infectadas com coronavírus expressam menos ACE2 em suas superfícies do que as células normais. Nocauteando a expressão de ACE2 em camundongos não infectados, verificou-se a geração de danos histológicos ao pulmão, similares aos observados em infecção por SARS, sugerindo que ACE2 intacto tem efeito protetor no órgão (KUBA *et al.*, 2005).

Alguns pesquisadores interpretam que pacientes, recebendo inibidores de ACE, podem-se beneficiar com a interrupção deles, enquanto outros que não

tomam esse tipo de medicamento se podem favorecer com o início de suas administrações. Em resumo, são necessários estudos mais aprofundados quanto ao uso desses medicamentos em pacientes com COVID-19 (VAUR *et al.*, 1998).

Um estudo identificou quadros de hipertensão, de diabetes e de doença cerebrovascular como fatores de piora no prognóstico de COVID-19, mas não isola o risco relativo do tratamento com inibidor de ACE. O aumento rápido da pressão sanguínea, após a descontinuação de inibidores de ACE, pode acelerar os casos de emergências hipertensivas e subsequente edema pulmonar agudo (VAUR *et al.*, 1998).

O ibuprofen parece aumentar a expressão do receptor ACE2, mas ainda não existem evidências que suportam essa hipótese. Nem o FDA ou a OMS recomendam o tratamento de pacientes assintomáticos para COVID-19 com o composto de ibuprofen (CHARY *et al.*, 2020).

A administração de drogas anti-inflamatórias, como o baricitinib, juntamente com um medicamento antiviral, também foi recomendada para COVID-19 (STEBBING *et al.*, 2020). Altas doses de ácido ascórbico (vitamina C) também foram sugeridas como forma de prevenção da doença por SARS-CoV-2 (MATTHAY; ALDRICH; GOTTS, 2020).

Na Coreia do Sul, especialistas estão realizando um rastreamento de potenciais drogas antivirais contra SARS-CoV-2. Para identificar novos tratamentos para pacientes com COVID-19, o redirecionamento de drogas aprovadas pela FDA (*Food and Drug Administration*) também é uma abordagem realista (AHN *et al.*, 2020).

Outros tipos de drogas foram descritas como eficazes *in vitro*, tais como, peptídeo de fusão (EK1) (XIA *et al.*, 2019), arbidol (COLEMAN *et al.*, 2016), inibidores da síntese de RNA (como TDF e 3TC) e drogas antiinflamatórias (hormônios e outras moléculas). Além disso, compostos oriundos da medicina chinesa, como as cápsulas de ShuFengJieDu e Lianhuaqingwen, também demonstraram papel importante na prevenção e no tratamento de novas doenças respiratórias como a influenza A (H1N1). Entretanto a eficácia e a segurança desses medicamentos, no tratamento de SARS-CoV-2, precisam ser comprovadas em experimentos clínicos futuros (JI *et al.*, 2020).

Abaixo, encontram-se sumarizados os principais tratamentos terapêuticos medicamentosos utilizados e cientificamente investigados para pacientes infectados com o vírus SARS-CoV-2 (**Tabela 1**).

Tabela 1 – Principais tratamentos medicamentosos utilizados em casos de pacientes infectados por SARS-CoV-2

Companhia	Tratamento	Estágio	Categoria da droga
AbbVie®	Lopinavir-ritonavir	Aprovado. Usado em cenário clínico	Antiviral
Sanofi-Aventis®	Teicoplanin (Tar-gocid)	Aprovado. Usado em cenário clínico	
Gilead Science®	Remdesivir	Em discussão	Antiviral
Ascleptis®	Ritonavir + ASC09	Ainda não aprovado por reguladores	Antiviral
Biocryst Pharmaceuticals®	Galidesivir	Em estudo clínico de fase	Antiviral
Universidade Purdue	Moléculas que inibem duas enzimas do coronavírus	Disponível para surtos futuros	Inibidor enzimático
O Primeiro Hospital Afiliado da Universidade Médica de Guangzhou	“xue bi jing” (TCM)	Aprovado. Recrutamento ainda não iniciado	Medicina tradicional chinesa
Centro Médico de Saúde Pública de Chongqing	Esteroides adjuntivos	Aprovado. Recrutamento ainda não iniciado	Hormônio
Hospital Ruijin	Umefinovir	Testes preliminares apresentaram efeito inibidor contra SARS-CoV-2	Antiviral
Centro Clínico de Saúde Pública de Shanghai	Darunavir	Testes preliminares apresentaram efeito inibidor contra SARS-CoV-2	Antiviral

Harbin Pharmaceutical Group Sanjing Pharmaceutical Holding Co., Ltda.®	Líquido tradicional da medicina Chinesa, Shuanghuanglian	Testes preliminares apresentaram efeito inibidor contra SARS-CoV-2	Medicina tradicional chinesa
O Quinto Hospital Afiliado da Universidade de Sun Yat-Sen	Fosfato de Cloroquina	Aprovado. Recrutamento ainda não iniciado	Antimalárico e antiinflamatório
Centro Clínico de Saúde Pública de Shanghai	Hidroxicloroquina	Recrutamento em processo	Antimalárico e antiinflamatório
Hospital Tongji	Abidol hidrocloreto combinado com interferon atomizado	Recrutamento ainda não iniciado	Antimalárico e antiinflamatório
Hospital Tongji	Abidol hidrocloreto, oseltamivir, lopinavir/ritonavir	Recrutamento ainda não iniciado	Antimalárico, antiinflamatório e antiviral
Hospital Guangzhou 8th People's	Lopinavir/ritonavir e arbidol	Recrutamento em processo	Antimalárico, antiinflamatório e antiviral
Centro Clínico de Saúde Pública de Shanghai	Darunavir e cobicistat	Recrutamento ainda não iniciado	Antiviral
Hospital Beijing 302	Medicina tradicional Chinesa	Recrutamento em processo	Medicina tradicional chinesa
Medical ICU, Hospital Peking Union Medical College	Metilprednisolona	Recrutamento em processo	Antiinflamatório

Adaptada de: (MD INSIAT ISLAM RABBY, 2020).

Considerações finais

Está claro que ainda não existe nenhum dado científico ou clínico suficiente que demonstre um tratamento confiável para a erradicação da COVID-19. Todos os estudos humanos carecem de dados comparativos, permanecendo, ainda, pouco claro se o paciente recuperou-se devido ao uso da droga em particular ou devido aos cuidados clínicos gerais recebidos (AHN *et al.*, 2020). Entretanto a maioria dos estudos *in vitro* são sugestivos para o potencial dos seus efeitos benéficos, embora os dados sejam muito preliminares para que se efetive seu uso clínico (MD INSIAT ISLAM RABBY, 2020).

A motivação para o uso de drogas antivirais no tratamento da infecção por SARS-CoV-2, uma doença viral, é óbvia, mas o interesse do uso de drogas antimaláricas aponta para os achados inesperados dos efeitos benéficos da hidroxicloroquina no tratamento de paciente com HIV (LÓPEZ ASPIROZ *et al.*, 2015).

Não obstante, os efeitos benéficos da cloroquina em pacientes com COVID-19 devem ser conduzidos com base em triagens clínicas apropriadas. Um ponto que deve ser levado em consideração, com muito cuidado, é o perfil de segurança dessas duas drogas antimaláricas. A toxicidade da cloroquina é bem conhecida, mas a hidroxicloroquina é uma droga relativamente segura, sendo utilizada por uma vasta população de pacientes com artrite reumatoide inicial. Dessa forma, o foco desses estudos pode ser mais nos efeitos da hidroxicloroquina do que no efeito tóxico da cloroquina (CHEN *et al.*, 2020).

Em geral, não existem drogas ou vacinas específicas contra SARS-CoV-2. Todas as opções de medicamentos advêm da experiência no tratamento contra SARS, MERS ou contra alguns novos surtos causados por vírus influenza. Pacientes sintomáticos ativos suportam a necessidade de tratamentos para essa doença. As possibilidades citadas acima podem ajudar no combate a essa pandemia, por isso suas eficácias precisam ser confirmadas em testes futuros (KEYAERTS *et al.*, 2004; KONO *et al.*, 2008; VINCENT *et al.*, 2005).

Referências

- AGOSTINI, M. L. *et al.* Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. **mBio**, Estados Unidos, v. 9, n. 2, mar. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/mBio.00221-18/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- AHN, D.-G. *et al.* Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **Journal of Microbiology and Biotechnology**, Coreíia do Sul, v. 30, n. 3, mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.4014/jmb.2003.03011/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- ARABI, Y. M. *et al.* Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon- β 1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, Arábia Saudita, v. 19, n. 1, jan. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2427-0/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- BAKER, W. L.; COUCH, K. A. Azithromycin for the secondary prevention of coronary artery disease: a meta-analysis. **American Journal of Health-System Pharmacy**, Estados Unidos, v. 64, n. 8, abr. 2007. Disponível em: <https://doi.org/doi:10.1001/archinte.164.19.2156/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- BLEIBTREU, A. *et al.* Clinical management of respiratory syndrome in patients hospitalized for suspected Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in the Paris area from 2013 to 2016. **BMC Infectious Diseases**, França, v. 18, n. 1, jul. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12879-018-3223-5/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- CHARY, M. A. *et al.* COVID-19: Therapeutics and Their Toxicities. **Journal of Medical Toxicology**, Estados Unidos, v. 16, n. 3, abr. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13181-020-00777-5/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- CHEN, J. *et al.* A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with moderate COVID-19. **Journal of Zhejiang University. Medical sciences**, China, v. 49, n. 2, mai. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- CHOW, E. J.; DOYLE, J. D.; UYEKI, T. M. Influenza virus-related critical illness: prevention, diagnosis, treatment. **Critical Care**, Estados Unidos, v. 23, n. 1, jun. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2491-9/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- CHU, C. M. *et al.* Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. **Thorax**, Hong Kong, v. 59, n. 3, mar. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/thorax.2003.012658/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- CLEMESY, J. L. *et al.* Hypokalaemia related to acute chloroquine ingestion. **The Lancet**, França, v. 346, n. 8979, set. 1995. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)92711-5/](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)92711-5/). Acesso em: 09 de jun. de 2020.
- COLEMAN, C. M. *et al.* Abelson kinase inhibitors are potent inhibitors of severe acute respiratory syndrome coronavirus and middle east respiratory syndrome coronavirus fusion. **Journal of Virology**, Estados Unidos, v. 90, n. 19, out. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/JVI.01429-16/>. Acesso em: 09 de jun. de 2020.

- DE CLERCQ, E. New nucleoside analogues for the treatment of hemorrhagic fever virus infections. **Chemistry, An Asian Journal**, Bélgica, v. 14, n. 22, nov. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/asia.201900841/>. Acesso em: 09 de jun. de 20202020.
- DHAMA, K. *et al.* COVID-19, an emerging coronavirus infection: advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics. **Human vaccines & immunotherapeutics**, Índia, 18 mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/21645155.2020.1735227/>. Acesso em: 09 de jun.jun. de 20202020.
- GULY, U.; DRISCOLL, P. The management of quinine-induced blindness. **Archives of emergency medicine**, Inglaterra, v. 9, n. 3, set. 1992. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/emj.9.3.317/>. Acesso em: 09 de jun.jun. de 20202020.
- HEMPELMANN, E. Hemozoin biocrystallization in Plasmodium falciparum and the antimalarial activity of crystallization inhibitors. **Parasitology Research**, África do Sul, v. 100, n. 4, mar. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00436-006-0313-x/>. Acesso em: 09 de jun.jun. de 20202020.
- Ji, S. *et al.* Unique synergistic antiviral effects of Shufeng Jiedu Capsule and oseltamivir in influenza A viral-induced acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. **Bio-medicine & Pharmacotherapy (Biomedecine & Pharmacotherapie)**, China, v. 121, jan. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109652/>. Acesso em: 09 de jun. jun. de 20202020.
- JOHNSON, A. A. *et al.* Toxicity of antiviral nucleoside analogs and the human mitochondrial DNA polymerase. **The Journal of Biological Chemistry**, Estados Unidos, v. 276, n. 44, nov. 2001. Disponível em: <https://doi.org/10.1074/jbc.M106743200/>. Acesso em: 09 de jun.jun. de 20202020.
- JOYCE, E.; FABRE, A.; MAHON, N. Hydroxychloroquine cardiotoxicity presenting as a rapidly evolving biventricular cardiomyopathy: key diagnostic features and literature review. **European heart journal. Acute cardiovascular care**, Países Baixos, v. 2, n. 1, mar. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/2048872612471215/>. Acesso em: 09 de jun.jun. de 20202020.
- KEYAERTS, E. *et al.* In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, Bélgica, v. 323, n. 1, out. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.08.085/>. Acesso em: 09 de jun.jun. de 20202020.
- KONO, M. *et al.* Inhibition of human coronavirus 229E infection in human epithelial lung cells (L132) by chloroquine: involvement of p38 MAPK and ERK. **Antiviral Research**, Japão, v. 77, n. 2, fev. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2007.10.011/>. Acesso em: 09 de jun.jun. de 20202020.
- KUBA, K. *et al.* A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. **Nature Medicine**, Áustria, v. 11, n. 8, ago. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nm1267/>. Acesso em: 09 de jun.jun. de 20202020.
- KUMAR, V.; JUNG, Y.-S.; LIANG, P.-H. Anti-SARS coronavirus agents: a patent review (2008 - present). **Expert opinion on therapeutic patents**, Taiwan, v. 23, n. 10, out. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1517/13543776.2013.823159/>. Acesso em: 09 de jun.jun. de 20202020.
- LÓPEZ ASPIROZ, E. *et al.* CYP3A4 polymorphism and lopinavir toxicity in an HIV-infected pregnant woman. **Clinical Drug Investigation**, Espanha, v. 35, n. 1, jan. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40261-014-0245-7/>. Acesso em: 09 de jun.jun. de 20202020.

- LU, H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). **Bioscience trends**, China, v. 14, n. 1, mar. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01020/>. Acesso em: 09 de jun.jun. de 20202020.
- MATTHAY, M. A.; ALDRICH, J. M.; GOTTS, J. E. Treatment for severe acute respiratory distress syndrome from COVID-19. **The Lancet. Respiratory medicine**, Estados Unidos, v. 8, n. 5, mar. 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30127-2/](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30127-2/). Acesso em: 09 de jun.jun. de 20202020.
- MD INSIAT ISLAM RABBY. Current Drugs with Potential for Treatment of COVID-19: A Literature Review. **Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences**, Malásia, v. 23, n. 1, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.18433/jpps31002/>. Acesso em: 09 de jun.jun. de 20202020.
- PARNHAM, M. J. *et al.* Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. **Pharmacology & Therapeutics**, Alemanha, v. 143, n. 2, ago. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.03.003/>. Acesso em: 09 de jun.jun. de 20202020.
- PILLAIYAR, T.; MEENAKSHISUNDARAM, S.; MANICKAM, M. Recent discovery and development of inhibitors targeting coronaviruses. **Drug Discovery Today**, Alemanha, v. 25, n. 4, abr. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.01.015/>. Acesso em: 09 de jun.jun. de 20202020.
- RIOU, B. *et al.* Treatment of severe chloroquine poisoning. **The New England Journal of Medicine**, França, v. 318, n. 1, jan. 1988. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJM198801073180101/>. Acesso em: 09 de jun.jun. de 20202020.
- ROCK, B. M. *et al.* Characterization of ritonavir-mediated inactivation of cytochrome P450 3A4. **Molecular Pharmacology**, Estados Unidos, v. 86, n. 6, dez. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1124/mol.114.094862/>. Acesso em: 09 de jun.jun. de 20202020.
- SAVARINO, A. *et al.* New insights into the antiviral effects of chloroquine. **The Lancet Infectious Diseases**, Itália, v. 6, n. 2, fev. 2006. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70361-9/](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70361-9/). Acesso em: 09 de jun.jun. de 20202020.
- SHEAHAN, T. P. *et al.* Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. **Science Translational Medicine**, Estados Unidos, v. 9, n. 396, 28 jun. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal3653/>. Acesso em: 09 de jun.jun. de 20202020.
- SMITH, E. R.; KLEIN-SCHWARTZ, W. Are 1-2 dangerous? Chloroquine and hydroxychloroquine exposure in toddlers. **The Journal of Emergency Medicine**, Estados Unidos, v. 28, n. 4, maio 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2004.12.011/>. Acesso em: 09 de jun.jun. de 20202020.
- SO, L. K.-Y. *et al.* Development of a standard treatment protocol for severe acute respiratory syndrome. **The Lancet**, China, v. 361, n. 9369, 10 maio 2003. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13265-5/](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13265-5/). Acesso em: 09 de jun.jun. de 20202020.
- SOMER, M. *et al.* Influence of hydroxychloroquine on the bioavailability of oral metoprolol. **British Journal of Clinical Pharmacology**, Finlândia, v. 49, n. 6, jun. 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2000.00197.x/>. Acesso em: 09 de jun.jun. de 20202020.
- STEBBING, J. *et al.* COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. **The Lancet Infectious Diseases**, Inglaterra, v. 20, n. 4, 27 fev. 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30132-8/](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30132-8/). Acesso em: 09 de jun.jun. de 20202020.

- VAUR, L. *et al.* Short-term effects of withdrawing angiotensin converting enzyme inhibitor therapy on home self-measured blood pressure in hypertensive patients. **American Journal of Hypertension**, França, v. 11, n. 2, fev. 1998. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(97\)00420-2/](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(97)00420-2/). Acesso em: 09 de jun.jun. de 20202020.
- VINCENT, M. J. *et al.* Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. **Virology Journal**, Estados Unidos, v. 2, ago. 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-2-69/>. Acesso em: 09 de jun.jun. de 20202020.
- WANG, M. *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. **Cell Research**, China, v. 30, n. 3, fev. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0/>. Acesso em: 09 de jun.jun. de 20202020.
- WANG, Y. *et al.* Cross Talk between Nucleotide Synthesis Pathways with Cellular Immunity in Constraining Hepatitis E Virus Replication. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Países Baixos, v. 60, n. 5, abr. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/AAC.02700-15/>. Acesso em: 09 de jun.jun. de 20202020.
- WU, C.-Y. *et al.* Small molecules targeting severe acute respiratory syndrome human coronavirus. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, China, v. 101, n. 27, jul. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.0403596101/>. Acesso em: 09 de jun.jun. de 20202020.
- XIA, S. *et al.* A pan-coronavirus fusion inhibitor targeting the HR1 domain of human coronavirus spike. **Science Advances**, China, v. 5, n. 4, abr. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aav4580/>. Acesso em: 09 de jun.jun. de 20202020.
- ZHANG, L. *et al.* Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. **Science**, Alemanha, v. 368, n. 6489, abr. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.abb3405/>. Acesso em: 09 de jun.jun. de 20202020.

Fisiopatologia do idoso na COVID-19

Alcemar Antônio Lopes de Matos

Alcemar Medeiros de Matos

Maria de Lourdes Ferreira Medeiros de Matos

Considerações iniciais

O mundo tem enfrentado um dos maiores desafios à saúde pública dos últimos tempos, devido à pandemia de uma pneumonia causada pela Síndrome Respiratória Aguda Grave pelo novo Coronavírus 2 (SARS-CoV-2), a doença do coronavírus 2019 (COVID-19), altamente contagiosa, que pode levar a pneumonia viral grave com insuficiência respiratória e morte, especialmente em idosos e indivíduos com condições pré-existentes, como diabetes, hipertensão, doença cardiovascular e doença cerebrovascular, dentre outras (YUKI; FUJIOGI; KOUTSOGIANNAKI, 2020).

Além da alta eficiência de transmissão da COVID-19, o avanço e a conveniência das viagens globais aumentaram ainda mais sua expansão mundial. Em janeiro de 2020, a OMS declarou a doença como a sexta emergência de saúde pública de interesse internacional, após a H1N1 (2009), poliomielite (2014), Ebola na África Ocidental (2014), Zika (2016) e Ebola na República Democrática do Congo (2019), demandando um esforço global dos trabalhadores da saúde, governos e a população para impedir a sua propagação, entretanto, a compreensão do espectro e da história natural da infecção permanece limitada (HUANG *et al.*, 2020).

Embora todas as faixas etárias estejam sujeitas a contrair a COVID-19, as pessoas mais velhas correm risco significativo de evoluir para quadros graves ao contraírem a doença, devido a alterações fisiológicas decorrentes do envelhecimento e possíveis condições de saúde subjacentes. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2020), mais de 95% dos óbitos ocorreram em pessoas com idade superior a 60 anos e mais de 50% de todas as mortes envolveram idosos com 80 anos ou mais. Os relatórios também têm mostrado que oito em cada dez mortes estão ocorrendo em indivíduos com pelo menos uma comorbidade.

Um dos desafios para o controle preventivo da disseminação da COVID-19 é que os vírus provavelmente são transmitidos por contato assintomático, ou seja, os pacientes infectados provavelmente começam a lançar vírus antes do aparecimento de qualquer sintoma, o que, sem dúvidas, configura-se em um grande desafio à prática atual de controle preventivo, com a medição da temperatura corporal (ZHENG, 2020).

A pandemia da COVID-19 tem se destacado devido à grande disseminação comunitária e, por vezes, assintomática, possivelmente pela persistência do vírus como aerossol e em várias superfícies. Devido à alta extensão da propagação, sua mortalidade geral já é a mais alta em magnitude do que a SARS, mesmo com percentuais insuficientes de testes diagnósticos, como é o caso do Brasil (NIKOLICH-ZUGICH *et al.*, 2020).

Assim, o objetivo desta revisão de literatura é abordar a fisiopatologia do idoso na COVID-19, além das alterações fisiopatológicas decorrentes do envelhecimento, a epidemiologia e transmissão da doença, a fim de apresentar as peculiaridades do problema na população idosa.

Alterações fisiopatológicas decorrentes do envelhecimento

Em geral, as teorias do envelhecimento são divididas em causas extrínsecas (estocásticas) ou intrínsecas (genéticas). As teorias estocásticas apontam para danos celulares cumulativos causados por radicais livres e radiação, erros na síntese de proteínas e reticulação de proteínas. As teorias genéticas do desenvolvimento levantam a hipótese de controle genético intrínseco pré-programado do envelhecimento celular. A teoria neuroendócrina e imunológica e o conceito de genes em envelhecimento se enquadram nessa última categoria (NASCIMENTO, 2020).

O envelhecimento está associado a alterações na composição corporal e no metabolismo energético e proteico, que são devidas aos efeitos diretos do tempo e de doenças relacionadas à idade. Nesse contexto, o envelhecimento não é um processo homogêneo; em vez disso, órgãos de um mesmo indivíduo podem envelhecer em tempos diferentes, influenciados por vários fatores, incluindo composição genética, escolhas de estilo de vida e exposições ambientais. Como exemplo, as mutações se acumulam nas células-tronco com o envelhecimento, mas são diferentes dependendo do órgão (PERRACINI; FLÓ, 2019).

Alterações fisiológicas ocorrem com o envelhecimento em todos os sistemas orgânicos. O débito cardíaco diminui, a pressão arterial aumenta e a arteriosclerose se desenvolve. Os pulmões apresentam troca gasosa prejudicada, diminuição da capacidade vital e vazões expiratórias mais lentas. A depuração da creatinina diminui com a idade, embora o seu nível sérico permaneça relativamente constante devido a uma diminuição proporcional relacionada à idade na sua produção (DI TOMMASO, 2016).

Alterações funcionais, amplamente relacionadas a padrões de motilidade alterados, ocorrem no sistema gastrointestinal, gastrite atrófica e metabolismo hepático alterado devido a medicamentos são comuns em idosos. A elevação progressiva da glicemia ocorre de maneira multifatorial e pode ocorrer a osteoporose devido a um declínio linear da massa óssea, após a quarta década (RAMOS, 2011).

A epiderme da pele atrofia e, devido a alterações no colágeno e na elastina, perde seu tom e elasticidade. A massa corporal magra diminui devido, principalmente, à perda e atrofia das células musculares. Alterações degenerativas

ocorrem em muitas articulações e isso, combinado com a perda de massa muscular, inibe a locomoção (RAMOS, 2011).

Essas mudanças têm implicações práticas importantes para o manejo clínico de pacientes idosos: o metabolismo é alterado, as mudanças na resposta aos medicamentos comumente usados tornam necessárias diferentes dosagens e há necessidade de programas preventivos racionais de dieta e exercício, em um esforço para atrasar ou reverter algumas dessas mudanças (DI TOMMASO, 2016).

A pedra angular da medicina geriátrica moderna é a avaliação abrangente, através de um processo de diagnóstico multidimensional e interdisciplinar que visa determinar as condições médicas, a saúde mental, a capacidade funcional e as circunstâncias sociais do idoso, a fim de desenvolver um plano coordenado e integrado de tratamento, reabilitação e acompanhamento (PER-RACINI; FLÓ, 2019).

A COVID-19: o que se sabe sobre a doença

A doença do coronavírus 2019 (COVID-19) é causada por um vírus de RNA de fita simples positiva, denominado síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2) que, em contraste com outros coronavírus, tem a capacidade de se infiltrar no trato respiratório inferior, resultando em danos pulmonares graves e uma alta taxa de mortes por pneumonia. Essa nova cepa de coronavírus pertence à mesma família de vírus que causa a síndrome respiratória aguda grave (SARS) e a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), bem como os quatro coronavírus humanos associados ao resfriado comum (LAUER *et al.*, 2020).

As investigações dos casos iniciais confirmados indicaram que um grupo de pacientes havia sido associado a um mercado local de alimentos na cidade de Wuhan, em dezembro de 2019, primeiro epicentro da pandemia. Relatos de infecção ocorreram na Coreia do Sul, Itália, Irã e Japão e os relatórios iniciais desses países mostraram viagens recentes ou contato próximo com chineses. Seguiu-se a disseminação comunitária e, rapidamente, diversos outros países começaram a relatar casos da COVID-19. A Itália sofreu uma das mais altas taxas de mortalidade, por ser a segunda população mais envelhecida do mundo, e novos casos estão sendo relatados com taxas crescentes (NIKOLICH-ZUGICH *et al.*, 2020).

No Brasil, o primeiro caso foi detectado em 26 de fevereiro de 2020, em São Paulo, envolvendo um indivíduo de 61 anos, e o primeiro óbito, anunciado em 17 de março, foi de um homem com 62 anos, diabético e hipertenso. Os dados de todo o mundo apresentaram uma maior mortalidade de idosos, pessoas com comorbidades, tendo sido constatado que as chances de morte aumentam com o avançar da idade (HAMMERSCHMIDT; SANTANA, 2020).

A doença, devido à sua rápida expansão e alta capacidade de contágio, rapidamente se espalhou, atingindo mais de 200 países, sendo declarada como uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS). A COVID-19 tem impactado um grande número de pessoas em todo o mundo. Em 28 de maio de 2020, cerca de 5.556.679 casos positivos testados em todo o mundo foram relatados, com 351.866 mortes. Deste total, o Brasil possui, até esta mesma data, 391.222 casos confirmados, com 24.512 mortes, estando em uma curva ascendente, com mais de mil óbitos diários, de acordo com o Painel da COVID-19 da OMS (2020).

A idade, no entanto, não conta toda a história sobre quem está em risco de doença grave, mas revela as vulnerabilidades subjacentes na população em geral a uma doença como a COVID-19. Muitos desses fatores estão concentrados entre os adultos mais velhos, mas as pessoas mais jovens com problemas de saúde subjacentes também estão em risco.

O vírus SARS-CoV-2 afeta principalmente o sistema respiratório, embora outros sistemas orgânicos também estejam envolvidos. Os sintomas estão relacionados à infecção do trato respiratório inferior, incluindo febre, tosse seca e dispneia, dor de cabeça, tontura, fraqueza generalizada, vômito e diarreia. Atualmente, é amplamente reconhecido que os sintomas respiratórios da COVID-19 são extremamente heterogêneos, variando de sintomas mínimos a hipoxia significativa com síndrome de angústia respiratória aguda (YUKI; FUJIOGI; KOUTSOGIANNAKI, 2020).

A progressão clínico-imunológica sugere que a doença pode ser dividida em três fases: sintomas semelhantes à gripe com alta carga viral; fase crítica (diminuição dos títulos virais com resposta inflamatória acelerada, causando lesão pulmonar e de órgãos-alvo); e fase de recuperação. Os títulos de SARS-CoV-2 em amostras de aspirado nasofaríngeo e endotraqueal apresentam-se altos durante a primeira semana de sintomas, seguidos de declínio gradual a partir do final da primeira semana. Após aproximadamente quatro a sete dias,

alguns pacientes entram na fase crítica, associada ao declínio progressivo dos títulos virais e à piora dos marcadores inflamatórios. Pacientes com doença mais grave apresentam declínio menos acentuado e prolongado nos títulos virais (DHOCHAK *et al.*, 2020).

Embora nem todos os detalhes sobre sua epidemiologia sejam claros, as mortes relacionadas à COVID-19 ocorrem principalmente entre idosos e aqueles com patologias concomitantes, como doenças cardiovasculares, doenças respiratórias ou diabetes (FISCHER *et al.*, 2020).

Pacientes com pneumonia pela SARS-CoV-2 exigem admissão em Unidade de Terapia Intensiva, pois podem desenvolver síndrome do desconforto respiratório agudo e necessitar de ventilação mecânica invasiva e oxigenação por membrana extracorpórea para hipoxemia refratária. O número médio de dias desde o aparecimento do primeiro sintoma até a morte tem sido de 14 dias, sendo o número de dias significativamente menor entre os pacientes com idade maior ou igual a 70 anos (HARAPAN *et al.*, 2020).

Apesar de ter sido detectada a presença de SARS-CoV-2 nas fezes de pacientes, ainda não está claro se o vírus pode ser transmitido pela via fecal-oral. Estudos têm demonstrado que a SARS-CoV-2 e outros coronavírus podem sobreviver em superfícies ambientais e objetos inanimados, no entanto, ainda não está bem claro o tempo de sobrevivência em diferentes superfícies. Em relação à inativação do vírus, tem sido recomendado o uso de desinfetantes de superfície com etanol a 62-71%, peróxido de hidrogênio a 0,5% ou hipoclorito de sódio a 0,1%, enquanto outros agentes biocidas como cloreto de benzalcônio a 0,05 a 0,2% ou digluconato de clorexidina a 0,02% são menos eficazes (SOHRABI *et al.*, 2020).

Até o momento, não há uma vacina ou tratamento específico da COVID-19. Vários medicamentos, incluindo lopinavir/ritonavir, análogos de nucleosídeos, inibidores de neuraminidase, remdesivir, umifenovir, inibidores de síntese de DNA e cloroquina foram propostos, entretanto, ainda são necessários mais ensaios clínicos para definir um protocolo de tratamento e, no geral, não há evidências robustas de que esses antivirais possam melhorar significativamente os resultados clínicos (HARAPAN *et al.*, 2020).

Fisiopatologia do idoso na COVID-19

A medicina geriátrica sempre reconheceu que os idosos apresentam maior risco de infecções e morte, podendo não apresentar sintomas típicos em determinadas patologias e, nos casos da COVID-19, este quadro não é diferente. Embora as pesquisas ainda estejam em andamento em todo o mundo, a experiência dos profissionais na linha de frente, no Brasil e em outros países, sugere que as pessoas mais velhas podem apresentar um quadro atípico da doença e, portanto, passarem pela rede de triagem, podendo ser admitidos em uma clínica médica geral. Assim, é importante que os profissionais estejam cientes das características desses pacientes e permaneçam atentos ao risco da infecção (MALONE *et al.*, 2020).

As apresentações atípicas comuns relatadas em idosos foram *delirium* (hipo e hiperativo), letargia, quedas e redução do apetite. Os idosos podem não apresentar febre, tosse e falta de ar, entretanto, mesmo na ausência de falta de ar, a hipoxia é uma característica comum. Assim, tem sido sugerido que, caso haja a menor dúvida sobre um resultado negativo do teste laboratorial, com suspeita clínica de que o paciente possa ter COVID-19, não deve haver hesitação em repetir o exame após 24-48 horas (PANG *et al.*, 2020).

Estudo de Malone *et al.* (2020), realizado no Canadá, observou que diversas situações atípicas ocorrem em adultos mais velhos com a COVID-19: ausência de sintomas típicos como tosse e dispneia; apenas 20 a 30% apresentam febre; os sintomas atípicos incluem delírio, quedas, fraqueza generalizada, mal-estar, declínio funcional, conjuntivite, anorexia, aumento da produção de escarro, tontura, dor de cabeça, rinorreia, dor no peito, hemoptise, diarreia, náusea/vômito, dor abdominal, congestão nasal e anosmia, taquipneia, delírio, taquicardia inexplicada ou diminuição da pressão arterial; o limiar para o diagnóstico da febre deve ser menor, ou seja, 37,5°C ou um aumento de 1,5°C da temperatura usual. Assim, os idosos podem, inicialmente, apresentar sintomas leves, que são desproporcionais à gravidade da doença.

A apresentação atípica pode ser devida a vários fatores, incluindo alterações fisiológicas decorrentes da idade, comorbidades, incapacidade de fornecer uma história médica precisa, além da idade avançada, fragilidade, polifarmácia e número crescente de comorbidades aumentarem a probabilidade de o problema ser confundido com outras doenças. A avaliação clínica de idosos

frágeis com suspeita da COVID-19 é desafiadora, devido a essas múltiplas comorbidades e reservas funcionais e fisiológicas diminuídas. Além disso, a doença física ou os efeitos adversos dos medicamentos são mais pronunciados, resultando em apresentação atípica (PANG *et al.*, 2020).

Os idosos geralmente apresentam necessidades mais complexas, são mais vulneráveis e podem descompensar facilmente com estressores menores, resultando em maior fragilidade. Portanto, nos casos de suspeita da COVID-19, estes devem ser encaminhados, desde a admissão, para uma unidade semi-intensiva e seu atendimento deve ser liderado por um geriatra e pela equipe multidisciplinar, a fim de fornecer um atendimento abrangente e centrado na pessoa (YUKI; FUJIOGI; KOUTSOGIANNAKI, 2020).

Em adultos mais velhos, o número de glóbulos brancos que encontram e ajudam a eliminar infecções pode diminuir. As células também se tornam menos hábeis em identificar novos patógenos para combater. Com o avanço da idade, o corpo tem menos células T, que produzem substâncias químicas para combater o vírus. Com o corpo empobrecido dessas células, que ainda não foram programadas para se defender desse um vírus específico, há menos capacidade de o organismo reagir. Os anticorpos são produzidos pelas células B e seu declínio é menos precipitado do que a queda das células T, entretanto, células B envelhecidas não conseguem produzir tantos anticorpos contra o vírus. Assim, a COVID-19 resulta em uma enorme tempestade de citocinas que ocasiona uma variedade de sintomas, incluindo febre, fadiga, perda de apetite, mialgia e artralgia, náusea, vômito, diarreia, erupção cutânea, taquipneia, taquicardia, dor de cabeça, delírio, tremor e perda de coordenação, entretanto, o mais grave é o ataque aos pulmões, causando a síndrome do desconforto respiratório agudo. Com base na fisiopatologia da infecção, suas manifestações podem ser numerosas. Nesse contexto, não é apenas uma resposta lenta a infecções que pode prejudicar os adultos mais velhos; a reação exagerada do sistema imunológico a um invasor também pode matar (ZHOU *et al.*, 2020).

A incidência de desnutrição em pacientes idosos com COVID-19 tem sido substancialmente maior, o que pode ser devido à proteína que compõe os músculos ser consumida pela resposta inflamatória aguda da infecção. Os indicadores de inflamação dos pacientes podem apresentar aumento, como proteína C reativa, ferritina, fator de necrose tumoral alfa, fatores da família das interleucinas, dentre outras. A síntese dessas proteínas de fase aguda requer o consumo de albumina e até proteína muscular. Também as taxas de diabetes

mellitus acarretam maiores taxas de desnutrição nos idosos, devido à sua própria disfunção glandular, apresentando distúrbios no metabolismo dos três principais nutrientes, levando a uma comorbidade maior desses pacientes do que na população em geral. Por fim, os sintomas gastrointestinais e o envolvimento do trato digestivo exacerbam e aceleram a desnutrição (LI *et al.*, 2020).

Em termos de exames laboratoriais, a proporção de pacientes idosos com um número aumentado de glóbulos brancos e neutrófilos tem sido significativamente maior do que na população mais jovem e de meia idade, sugerindo que esses indivíduos, quando infectados com a COVID-19, têm maior probabilidade de apresentar infecção bacteriana. Além disso, a proporção de linfócitos diminui, provavelmente devido a alterações na anatomia pulmonar e na atrofia muscular, levando a alterações nas funções fisiológicas do sistema respiratório, redução da depuração das vias aéreas, reserva pulmonar reduzida e função da barreira de defesa (PEERI *et al.*, 2020).

O nível de proteína C-reativa em pacientes idosos é expressivamente maior do que no grupo jovem e de meia-idade. Em termos de imagem, a incidência de envolvimento pulmonar bilateral e lesões multilobulares também é significativamente maior. O exame por tomografia computadorizada é o método mais direto e rápido, que pode confirmar o diagnóstico e compreender as alterações da condição do paciente para orientar a atualização clínica do plano de tratamento. Julgar a gravidade da doença, avaliando a área correspondente do lobo pulmonar e obtendo imagens, pode ajudar na atenção precoce à tendência à doença grave (LIN *et al.*, 2020).

Indivíduos com síndrome coronariana aguda infectados com SARS-CoV-2 geralmente apresentam um prognóstico ruim, pois a reserva funcional cardíaca pode ser reduzida devido a isquemia ou necrose do miocárdio. Assim, quando infectados, existe grande chance de ocorrer insuficiência cardíaca, levando a uma deterioração repentina na condição desses pacientes, atuando como um fator precipitante para piorar a condição e levar à morte. O dano cardíaco relacionado a medicamentos durante o tratamento da COVID-19 também é uma preocupação, particularmente com o uso de medicamentos antivirais, que podem causar insuficiência cardíaca, arritmia ou outros distúrbios cardiovasculares. Portanto, durante o tratamento da COVID-19, principalmente com o uso de antivirais, o risco de toxicidade cardíaca deve ser monitorado de perto (ZHENG, 2020).

As infecções pulmonares aumentam a carga sobre o coração. Ao mesmo tempo, podem levar a alto nível glicêmico, o que dificulta o controle da infecção. As características das doenças multissistêmicas que coexistem nos idosos levam a doenças complicadas e complexas. Assim, as dificuldades no tratamento são bastante aumentadas. Como os pacientes idosos são propensos à disfunção de órgãos multissistêmicos e até à falência, outras complicações sistêmicas devem ser evitadas, incluindo sangramento gastrointestinal, insuficiência renal, coagulação intravascular disseminada ou trombose venosa profunda (LIU *et al.*, 2020).

Como já afirmado, ainda não há uma vacina para a doença, entretanto, independente do seu desenvolvimento, qualquer estratégia terá que levar em conta que a população mais vulnerável, os idosos, também será a mais difícil de proteger através de imunização, pois é sabido que os defeitos imunológicos relacionados ao envelhecimento reduzem drasticamente a capacidade de resposta dessa população à vacinação (NIKOLICH-ZUGICH *et al.*, 2020).

Diante dessas complicações, o apoio às pessoas idosas, suas famílias e seus cuidadores é uma parte essencial da resposta dos países à pandemia. Vale ressaltar que, durante os períodos de isolamento e quarentena, os idosos precisam de acesso seguro a alimentos nutritivos, suprimentos básicos e remédios para apoiar sua saúde. A divulgação de informações precisas é essencial para garantir que essa população receba informações sobre como manter-se física e mentalmente saudável durante a pandemia e o que fazer, caso fique doente.

Considerações finais

O SARS-CoV-2 é um patógeno emergente, sem nenhum medicamento eficaz disponível para tratamento até o momento. Ele se espalha rapidamente e pode resultar na morte dos pacientes infectados, especialmente idosos. Apesar de a taxa de mortalidade atual ser de cerca de 2,3%, o surgimento de um grande número de pacientes infectados em um curto período de tempo pode resultar no colapso do sistema de saúde e, portanto, este percentual representar milhões de mortos.

A atual pandemia da COVID-19 é um problema internacional de saúde pública e, apesar de ter havido rápidos avanços no que se sabe sobre o patógeno, como ele infecta células e causa doenças e as suas características clínicas,

essas descobertas estão mudando rapidamente, de acordo com o número de pesquisas que têm sido realizadas.

Apesar de a doença não apresentar riscos apenas às pessoas idosas, o problema precisa ser entendido como um alerta para garantir cuidados de saúde adequados a essa população mais frágil, com base em evidências e nos requisitos de uma população em envelhecimento, sendo necessária uma forte resposta da saúde pública na forma de ações urgentes e conjuntas, para gerar um cuidado especializado a esse grupo de risco.

Não é incomum que pacientes idosos com COVID-19 evoluam rapidamente para a síndrome do desconforto respiratório agudo e choque séptico, seguido por falência múltipla dos órgãos, mesmo quando não apresentam os sintomas típicos da doença. Portanto, o esforço no gerenciamento inicial desses indivíduos deve ser direcionado ao seu reconhecimento precoce, sendo recomendado o isolamento imediato e cuidados de suporte, incluindo oxigenoterapia, controle de líquidos e tratamento com antibióticos para infecções bacterianas secundárias.

A pandemia do COVID-19 devastou os sistemas de saúde em todo o mundo e ainda não se tem uma dimensão sobre os seus efeitos, que se tornarão mais visíveis à medida que o tempo passar. Para controlar a pandemia, os países têm isolado, testado e tratado a população, pois, na falta da adoção dessas medidas, as cadeias de transmissão podem continuar em um nível muito alto, colapsando os sistemas de saúde.

Atualmente, nenhuma vacinação ou protocolo de atendimento está disponível, sendo essencial que a população idosa, devido às suas características peculiares, seja cuidada não somente por pneumologistas, mas também por um geriatra, a fim de oferecer uma assistência global, com intervenções auto-avaliadas periodicamente, levando em conta as suas peculiaridades e comorbidades.

Referências

DHOCHAK, N. *et al.* Pathophysiology of COVID-19: Why Children Fare Better than Adults? *The Indian Journal of Pediatrics*, v. 1, n. 1, p. 1-10, 2020.

DI TOMMASO, A. B. G. *Geriatría: guia básico*. São Paulo: Saraiva, 2016.

- FISCHER, F. *et al.* COVID-19 and the Elderly: Who Cares? *Front. Public Health*, v. 8, n. 151, p. 1-3, 2020.
- HAMMERSCHMIDT, K. S. A.; SANTANA, R. F. Saúde do idoso em tempos de pandemia COVID-19. **Cogitare Enfermagem**, v. 25, n. 1, p. 1-10, 2020.
- HARAPAN, H. *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *Journal of Infection and Public Health*, v. 13, n. 1, p. 667-673, 2020.
- HUANG, L. *et al.* Rapid asymptomatic transmission of COVID-19 during the incubation period demonstrating strong infectivity in a cluster of youngsters aged 16-23 years outside Wuhan and characteristics of young patients with COVID-19: A prospective contact-tracing study. **Journal of Infection**, v. 1, n. 1, p. 1-14, 2020.
- LAUER, S. A. *et al.* The incubation period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. **Annals of Internal Medicine**, v. 1, n. 1, p. 1-7, 2020.
- LI, T. *et al.* Prevalence of malnutrition and analysis of related factors in elderly patients with COVID-19 in Wuhan, China. *European Journal of Clinical Nutrition*, v. 1, n. 1, p. 1-5, 2020.
- LIN, C. *et al.* Asymptomatic novel coronavirus pneumonia patient outside Wuhan: the value of CT images in the course of the disease. **Clin Imaging**, v. 37, n. 5, p. 7-9, 2020.
- LIU, K. *et al.* Clinical feature of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. **Journal of Infection**, v.1, n. 1, p. 1-6, 2020.
- MALONE, M. L. *et al.* COVID-19 in older adults - Key points for emergency department providers. **Journal of Geri. Emerg. Med.**, v. 1, n. 4, p. 1-11, 2020.
- NASCIMENTO, M. M. Uma visão geral das teorias do envelhecimento humano. **Revista Saúde e Desenvolvimento Humano**, v. 8, n. 1, p. 161-168, 2020.
- NIKOLICH-ZUGICH, J. *et al.* SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *GeroScience*, v. 42, n. 2, p. 505-514, 2020.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE – OMS. COVID-19 (doença causada pelo novo coronavírus). Folha informativa. 2020. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875. Acesso em: 14 maio 2020.
- PANG, J. *et al.* Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A Systematic Review. *J. Clin. Med.*, v. 9, n. 3, p. 1-33, 2020.
- PEERI, N. C. *et al.* The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? *International Journal of Epidemiology*, v. 1, n. 1, p. 1-10, 2020.
- PERRACINI, M. R.; FLÓ, C. M. *Funcionalidade e envelhecimento*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019.
- RAMOS, L. R. *Geriatrics e Gerontologia*. 2. ed. São Paulo: Manole, 2011.
- SOHRABI, C. *et al.* World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *International Journal of Surgery*, v. 76, n. 1, p. 71-76, 2020.

YUKI, K.; FUJIOGI, M.; KOUTSOGIANNAKI, S. COVID-19 pathophysiology: A review. **Clinical Immunology**, v. 215, n. 1, p. 1-8, 2020.

ZHENG, Y. Y. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat. Rev. Cardiol.*, v. 17, n. 5, p. 259-260, 2020.

ZHOU, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*, v. 395, n. 1, p. 1054-1062, 2020.

Implicações hematológicas da doença coronavírus 2019 (COVID-19)

Ligia Cordeiro Matos Faial
Cidllan Silveira Gomes Faial

Considerações iniciais

Dois mil e dezenove deixou um legado caro à humanidade com o surgimento do novo coronavírus, denominado SARS-COV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), em Wuhan, na China, que, rapidamente, alastrou-se pelo mundo, caracterizando um problema de saúde pública internacional, reconhecido pela Organização Mundial da Saúde como pandemia global, em março de 2020. Esse betacoronavírus, um filamento de RNA envolvido por um envelope lipídico, é responsável por causar a doença coronavírus 2019 (COVID-19) (ZHU *et al.*, 2020). Trata-se de uma infecção viral com manifestação clínica variável mesclando sintomas respiratórios e inespecíficos

tais como febre, cefaleia, hemoptise, náusea, vômito, diarreia, anosmia. Logo sua apresentação é diversificada sendo que a grande maioria dos infectados é assintomática ou apresenta sintomatologia leve. Porém um subgrupo de pacientes evolui com acometimento pulmonar, em 10% a 15% dos casos, podendo cursar com tosse seca, dispneia, pneumonia intersticial bilateral, síndrome da angústia respiratória, carecendo de suporte ventilatório, o que pode levar à falência de múltiplos órgãos e à morte (WANG *et al.* 2020; ZHOU *et al.*, 2020).

A alta mortalidade da doença correlaciona-se com indivíduos do sexo masculino, com idade avançada, e com a presença de comorbidades como hipertensão, diabetes, obesidade e doença cardiovascular. Pouco se sabe sobre a relação entre esses fatores de risco e a evolução severa da doença (JOSHI *et al.*, 2020; HERINGER-WALTHER *et al.*, 2009).

Em relação à patogênese da doença, observa-se que a COVID-19 causa uma lesão endotelial manifestada pela endotelite linfocítica e pela coagulopatia tromboembólica da micro e da macrocirculação. A invasão viral do hospedeiro dá-se pela proteína enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), expressa em vários tecidos do corpo humano como: as células alveolares tipo 2, o epitélio capilar, as células endoteliais miócitos e os tecidos hepático e renal. A estimulação do receptor ECA2 provoca mobilização das células pluripotentes da medula óssea, migração celular, na tentativa de reparo do dano vascular, e revascularização de sítios isquêmicos (LU *et al.* 2020; HAMMING *et al.*, 2004; JARAJAPU, 2020). Outro canal de ligação é a proteína CD147, conhecida como receptor eritrocitário do parasita *Plasmodium Falciparum* e receptor vascular da bactéria *Neisseria Meningitidis*, também expresso pelas células embrionárias indiferenciadas e pelas células progenitoras mesenquimais (HIGASHI *et al.*, 2015; AMATI *et al.*, 2018). Diante da invasão viral, o organismo humano vive uma cascata trombo-inflamatória com crescente liberação de citocinas, bem como com ativação e recrutamento das células imunes na tentativa de combater o patógeno presente.

A infecção viral caracterizada por lesão endotelial com repercussões sistêmicas, dentre elas hematopoiéticas e hemostáticas, provocou questionamentos pela comunidade científica quanto à hipótese de uma nova doença hematológica. Nesse contexto, o estudo buscou descrever as implicações hematológicas da COVID-19, conforme consta na literatura.

Material e métodos

Trata-se de uma revisão integrativa em conformidade com os subsequentes passos: discriminação do tema e confecção da questão norteadora, escolha dos descritores, estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos e de busca nas bases de dados pertinentes, análise reflexiva dos conhecimentos absorvidos dos artigos selecionados, interpretações dos resultados e exposição-síntese do conhecimento discutido.

Esta pesquisa foi confeccionada para responder à seguinte questão: quais são as implicações hematológicas da COVID-19?

Foi realizado um levantamento bibliográfico, no período de 20 de maio a 15 de junho de 2020, no acervo bibliográfico da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Portal de Periódicos CAPES), sendo aplicado o arranjo do seguinte descritor padronizado pelo Medical Subject Headings (MeSH): *hematology* com a palavra *coronavirus* por meio do operador booleano *AND*, no intervalo temporal de 2015 a 2020.

Na sequência, os critérios de inclusão empregados para a escolha dos estudos foram baseados pela leitura minuciosa do título e pelo resumo on-line seguido pela leitura, na íntegra, dos estudos com textos disponíveis e consistentes, nos idiomas: português, inglês e espanhol, que contemplavam a temática das implicações hematológicas da COVID-19.

Foram excluídos estudos não relacionados com a temática eleita, trabalhos não disponíveis na íntegra e resumos que não apresentaram consistência metodológica de qualidade.

A combinação do descritor *hematology* e a palavra *coronavirus*, com operador booleano *AND* contabilizou 363 estudos revisados por pares. Após a leitura dos títulos e dos resumos, foram excluídas 581 publicações por não contemplarem a temática selecionada. Com a leitura integral dos 55 estudos pré-escolhidos, dezesseis artigos constituíram a amostra deste capítulo.

Resultados e discussão

A revisão integrativa e a discussão do conhecimento apreendido ocorreram de forma descritiva, com a intenção de consentir ao leitor a análise reflexiva dos

resultados alcançados e de sua aplicabilidade. O somatório dos 16 estudos foi analisado na íntegra de acordo com a metodologia acima descrita.

A partir dos resultados apurados, verificou-se uma crescente produção científica a respeito das implicações hematológicas da COVID-19, haja vista o interesse da comunidade científica em ampliar sua compreensão sobre a patogênese e suas implicações sistêmicas, a fim de contribuir no manejo terapêutico da doença.

Neste capítulo, as implicações hematológicas da doença coronavírus 2019 foram descritas minuciosamente. Destaque foi dado à patogênese inflamatória e tromboembólica na micro e na macrovasculatura, fruto da endotelite linfocítica como gatilho da cascata inflamatória e tempestade de citocinas.

As implicações hematológicas da COVID-19 correlacionam-se, neste capítulo, em quatro categorias: aberrações na leucometria, repercussões nos índices hematimétricos, inferências quanto à hemostasia e a associação com o sistema ABO.

Aberrações na leucometria

Sabe-se que a grande característica da patogênese viral é a tempestade de citocinas, com a expressiva liberação de interleucina-6 (IL-6), interleucina 1 β e interferon- α (TNF- α), fator estimulante de granulócitos e monócitos (G-CSF) e proteína induzível por interferon α (IP10). Essa expressão de proteínas inflamatórias está relacionada com a presença de linfopenia, observado no hemograma de mais de 80% dos pacientes portadores da COVID-19, na admissão hospitalar, o que parece estar associado com o desenvolvimento de síndrome da angústia respiratória (LU, 2020). Baseado nisso, a análise dos subtipos de linfócitos demonstrou que a quantidade de linfócitos B, linfócitos T e células Natural Killer (células NK) encontrava-se reduzida, sendo mais pronunciada a diminuição dos linfócitos T CD8+, estando relacionada com a severidade e com a letalidade da doença. Trata-se de uma doença imunológica devido à ocorrência da desregulação da resposta imune, com deleção do número absoluto dos linfócitos T para a metade do limite inferior de normalidade, como também a redução considerável do quantitativo de linfócitos T helper de memória, principalmente nos casos graves. No entanto, surpreendentemente, a função dos linfócitos T helper, dos linfócitos T citotóxicos e das células NK encontrava-se preservada (QIN *et al.*, 2020).

Essa deficiência imune perpassa também pelo linfócito B, o que pode explicar a desigual resposta à infecção viral entre adultos e crianças, ocorrência que pode estar relacionada à diferença do epítomo de ligação do linfócito B CD27 entre o adulto e a criança, e o fato de o organismo infantil ter maior capacidade de produzir anticorpos frente a um novo patógeno (GRIMSHOLM *et al.*, 2020).

Um estudo minucioso da leucometria frente ao estado imuno-inflamatório instalado, além da linfopenia constatada, observou uma neutrofilia que favorece o aumento da relação neutrófilo/linfócitos (NLR), um conhecido marcador imuno-inflamatório sistêmico, preditor de infecção bacteriana iminente como a pneumonia, frequentemente pronunciada nos casos severos da doença (QIN *et al.*, 2020).

Diante da COVID-19, observamos um duelo travado entre o efeito citotóxico direto induzido pelo vírus e a resposta imune do hospedeiro à invasão viral, onde a astúcia é atribuída quando se observa uma resposta imune nativa imediata e bem coordenada em defesa à infecção viral. Com o olhar voltado para o esfregaço de sangue periférico, um achado comum foi a presença de atipia linfocitária, caracterizada por linfócitos de médio e grande tamanho, com cromatina fina e citoplasma basofílico, podendo alguns terem aparência plasmocitóide com núcleos excêntricos e nucléolos semelhantes aos imunoblastos. Esses linfócitos atípicos são, provavelmente, reativos à infecção pelo SARS-COV-2, sinais de uma resposta imune efetiva. Logo a presença de atipia linfocitária não se associa ao agravamento da enfermidade (WEINBERG, 2020).

Caso contrário, o organismo humano entra numa ebulição inflamatória com aumento sérico de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6); de quimiocinas como interleucina 8 (IL-8); de uma desregulação do sistema imune com a linfopenia, principalmente às custas de linfócitos T; e do incremento da relação neutrófilo/linfócitos, que se tem correlacionado com a agressividade da enfermidade. Logo o monitoramento tanto da NLR quanto da análise do subtipo de linfócitos pode auxiliar na estratificação do paciente crítico (QIN *et al.*, 2020).

Outro estudo demonstrou que a severidade da doença está relacionada a aberrações na leucometria como: leucopenia, linfopenia, diminuição da contagem de eosinófilos; e a um incremento das relações: neutrófilo/linfócitos

e monócitos/linfócitos. Segundo a literatura, a injúria pulmonar ocorre pela invasão viral nas células epiteliais alveolares, por meio da ligação ao receptor celular ECA2 e consequente replicação viral, o que deflagra a liberação de citocinas e quimiocinas como o Interferon tipo I (TNF-I) e a ativação de monócitos-macrófagos, os quais, ativados, liberam mais fatores pro-inflamatórios como uma reação em cascata no interstício pulmonar. Essa tempestade de citocinas acelera o processo inflamatório por meio do recrutamento e da infiltração do interstício pulmonar por células mononucleares, principalmente linfócitos, o que sugere que a linfopenia seja secundária à redistribuição e ao aumento do consumo de linfócitos e um defeito na hematopoiese (QIN *et al.*, 2020). Acrescido à migração celular, o TNF-I estimula a apoptose dos linfócitos T helper e citotóxico (CHANNAPPANAVAR *et al.*, 2016).

Além disso, a literatura aponta que o receptor ECA, nas células mieloides, quando ativado, é o gatilho para a maturação e para a diferenciação da linhagem mielóide em fenótipo pró-inflamatória, como os macrófagos reduzindo a diferenciação em linfócitos (SHEN *et al.*, 2014). A infecção pelo SARS-COV-2, ao competir pelo receptor ECA2, aumenta a expressão da proteína ECA no progenitor mielóide, deflagrando a diferenciação de macrófagos o que somatiza a resposta inflamatória e reduz a diferenciação de linfócitos, deteriorando a resposta imune.

Como já relatado acima, o incremento da relação neutrófilos/linfócitos é um preditor de sepse bacteriana iminente e evolução para insuficiência respiratória aguda. Os indivíduos que manifestam as formas graves da doença apresentam, além da linfopenia, a monocitopenia, que é a diminuição da contagem de monócitos, o que significa uma ineficaz resposta imune à infecção viral e consequente tempestade inflamatória como fator de progressão da doença.

A eosinopenia, redução absoluta do número de eosinófilos circulantes, é outro achado nos pacientes infectados pelo novo coronavírus, uma vez que, na fase aguda da doença, essas células são recrutadas para os tecidos infectados. O intervalo de recuperação desses níveis celulares séricos é moroso no paciente com forma avançada da enfermidade e prediz severidade, portanto uma diminuição do número absoluto de eosinófilos e um retardo na recuperação dessa contagem são marcadores sugestivos de agressividade da doença (QIN *et al.*, 2020).

Repercussões nos índices hematimétricos

A alteração nos índices hematimétricos nos pacientes vítimas da COVID-19 é descrita, na literatura, como anemia normocítica com moderada anisopoiquilocitose, porém sua incidência é baixa. Acredita-se que isso esteja relacionado à extensa meia vida das hemácias de 120 dias e ao estímulo para a eritropoiese frente à hipóxia tissular pulmonar imposta pela infecção instalada, no entanto o valor de hemoglobina encontra-se reduzido entre aqueles com a forma grave da doença, em detrimento daqueles com sintomatologia moderada (LIU, 2020).

O tecido renal expressa o receptor ECA2, a ponte de ligação com a proteína S viral e a resultante invasão celular e replicação viral, sendo o gatilho da injúria renal com liberação de fatores inflamatórios responsáveis pela redução da eritropoiese e pelo aumento do consumo de hemácias, contribuindo para diminuir os níveis de hemoglobina. Essa informação orienta a prática clínica, uma vez que a redução dos índices hematimétricos pode prever uma piora clínica progressiva, o que torna imperiosa sua monitorização. No entanto, ainda faltam estudos que avaliem a eficácia da transfusão de concentrado de hemácias de maneira preventiva e precoce, nos pacientes que manifestam declínio dos níveis de hemoglobina e sintomatologia clínica, a fim de evitar a progressão para a forma severa da doença e o para o óbito (CHEN *et al.*, 2020).

Uma outra condição clínica descrita pela comunidade científica em paciente infectado pelo SARS-COV-2 foi a Síndrome de Evans (SE). Trata-se de uma condição clínica hematológica rara autoimune caracterizada pela associação de anemia hemolítica e trombocitopenia. Pouco se sabe sobre sua fisiopatologia, porém acredita-se que uma ligação entre a autoimunidade e a desregulação do sistema imune seja o facilitador para seu desenvolvimento. Entre os mecanismos relacionados à autoimunidade, atribui-se a ativação da enzima tirosina quinase e a intensa liberação de citocinas. Por outro lado, a infecção pelo novo coronavírus gera um estado pró-inflamatório demonstrado pela elevação do produto de degradação de fibrina (D-dímero), desidrogenase láctica (LDH), proteína C reativa, ferritina e, nos pacientes com as formas severas da doença, a tempestade inflamatória caracterizada pela abundante liberação de citocinas. Logo, pelo citado acima, a disfunção imune causada pela infecção da COVID-19 é um facilitador para o desenvolvimento da SE. Entre os achados laboratoriais, destacam-se a trombocitopenia, a reticulocitose, a elevação dos

níveis séricos de LDH, o consumo de haptoglobina e teste de Coombs direto positivo. Os levantamentos frequentes da hematoscopia apontam a diminuição da contagem de plaquetas, de microesferocitose, de eritroblastos e de reticulócitos. O manejo da síndrome de Evans é a baseada na imunossupressão, porém a presença dessa condição clínica autoimune associada à COVID-19 é um desafio para o corpo clínico, sendo descrito o uso de imunoglobulina parenteral (IVIG) no tratamento da trombocitopenia. O uso de agonistas do receptor de trombopoetina pode ser uma opção, porém carece de estudos (MONICA *et al.*, 2020).

Inferências quanto à hemostasia

No contexto inflamatório imposto pela infecção viral, tem sido descrita uma associação com anormalidades na hemostasia, sendo observado um mecanismo trombo-inflamatório, tanto arterial quanto venoso, de geração de trombo e fibrinólise localizada.

Tem-se notado que indivíduos infectados com o novo coronavírus desenvolvem plaquetopenia, que é a redução da contagem de plaquetas. As plaquetas são fragmentos de megacariócitos e estão relacionadas com a manutenção da homeostase hemostática. Há estudos que relatam que o pulmão funciona como um albergue de megacariócitos e de células progenitoras hemato-poéticas (LEFRANÇAIS *et al.*, 2017). Com a invasão viral do organismo e subsequente lesão pulmonar, a hematopoese é comprometida e manifestada pela trombocitopenia. Ademais, a infecção viral causa injúria endotelial, um mecanismo trombo-inflamatório, com ativação e agregação plaquetária, contribuindo para o consumo desse fragmento celular.

Em termos de patogênese, o SARS-CoV-2 infecta as células endoteliais provocando uma lesão vascular, fato relacionado à liberação dos altos níveis séricos de IL-6, tanto pelas células endoteliais quanto pelas células imunes, dada pela resposta inflamatória desencadeada (ZHAO, 2020). Esse estado inflamatório se excede para a microcirculação adjacente e provoca uma injúria vascular localizada e grave como formação de microtrombos e de hemorragia, caracterizando um estado de coagulopatia intravascular pulmonar, frequentemente descrito na associação entre embolia pulmonar e COVID-19, bem como trombose venosa profunda e a infecção pelo novo coronavírus (SHARIF, 2020). A coagulopatia relacionada à injúria viral é marcada pelo aumento

sérico de fatores pró-coagulantes como fibrinogênio, D-dímero e o tempo de protrombina, caracterizando a trombose com consumo de plaquetas e consequente plaquetopenia no sangue periférico (CHEN *et al.*, 2020). Todos esses fatores estão relacionados ao incremento da mortalidade da doença, sendo que elevações do D-Dímero é um preditor de sua severidade, o que reforça a necessidade do seu monitoramento (LIU, 2020; ZHOU *et al.*, 2000).

Nesse cenário tromboembólico instalado pela COVID-19, a literatura descreve a associação de trombose com a presença de anticorpos antifosfolípidos, como anticardiolipina e anti $\beta 2$ – glicoproteína I, em três casos de pacientes infectados pelo SARS-COV-2 (ZHANG *et al.*, 2000).

Dentro do contexto trombo-inflamatório, a Sociedade Internacional de trombose e hemostasia recomendou anticoagulação profilática nos pacientes infectados pelo novo coronavírus com a heparina de baixo peso molecular (HBPM), na dose de 40mg/dia, devido à sua farmacocinética previsível e de fácil manejo (THACHIL *et al.*, 2020). No entanto, mesmo em vigência de trombopprofilaxia, é descrita a incidência de tromboembolismo pulmonar e de trombose venosa profunda entre os pacientes admitidos na unidade de terapia intensiva, o que parece estar relacionado com a batalha travada entre a inflamação e a coagulação, no sítio endotelial, com predomínio da trombose frente à embolização. Dessa forma, levantou-se a possibilidade de heparinização guiada pela aferição da atividade antifator X ativado (antiFXa), a fim de combater a produção de trombina. No entanto, a partir da averiguação de níveis de atividade antiFXa esperada em pacientes internados na terapia intensiva, em vigência de trombopprofilaxia e de evolução para embolia pulmonar, não é estranho observar que doses mais altas de trombopprofilaxia perpassam pela avaliação do risco iminente de trombose e de hemorragia apresentado por cada paciente (DUTT *et al.*, 2020).

Há estudos que ressaltam uma diferença laboratorial entre crianças e adultos portadores da COVID-19, ressaltando maior frequência de leucopenia entre os menores, porém desenvolvem menor trombocitopenia em relação aos adultos. Sabe-se que a severidade da infecção pelo betacoronavírus é menor entre as crianças, quando comparadas aos adultos, porém a razão para a desigualdade dos parâmetros laboratoriais carece de estudos (MA *et al.*, 2020).

Associação com o sistema ABO

Diante da considerável variação do comportamento da doença entre os pacientes infectados, um estudo retrospectivo analisou o genoma de 1.980 pacientes que desenvolveram a falência pulmonar em sete hospitais da Itália e da Espanha e identificou a presença do gene 3p21.31, o qual manifesta susceptibilidade ao desenvolvimento de insuficiência respiratória aguda, bem como a do gene 9p34.2. Esse último guarda associação com a expressão do grupo sanguíneo ABO (ELLINHAUS *et al.*, 2020).

Ao se debruçar sobre a análise do grupo sanguíneo, foi observado alto risco de severidade da doença entre os indivíduos portadores de tipagem sanguínea “A” em relação aos demais grupos. Por outro lado, indivíduos portadores da tipagem sanguínea “O” manifestaram proteção em relação ao desenvolvimento e à gravidade da infecção viral (ELLINHAUS *et al.*, 2020). Mais um segredo revela-se diante dessa enigmática enfermidade a qual aflige a comunidade científica.

Considerações finais

A COVID-19 é uma doença infecciosa viral caracterizada por um estado inflamatório e tromboembólico, fruto da tempestade de citocinas dada pela invasão do patógeno. Inúmeras implicações sistêmicas são relatadas na doença, dentre elas, as hematológicas destacam-se tendo em vista a injúria vascular mediada.

Dentre as anormalidades, na série branca descritas, sobressai a linfopenia, a eosinofilia, a neutrofilia e o incremento da relação neutrófilo/linfócitos como indicadores de agressividade da doença.

Na série vermelha, níveis reduzidos de hemoglobina é um marcador de criticidade evolutiva. Já a trombocitopenia, a elevação de fibrinogênio, o prolongamento do tempo de protrombina e o incremento do D-dímero são anunciadores da severidade iminente. Logo, a mensuração dos níveis séricos de D-dímero deve ser conduta hospitalar de monitorização de gravidade da doença.

Diante da diversidade de apresentação clínica da doença, pesquisas suscitam uma associação genética dela com o grupo sanguíneo ABO. Evidências

ressaltam que o grupo “O” confere fator de proteção, e o grupo “A”, fator de risco para evolução da síndrome da angústia respiratória. Acredita-se que esse achado possa ser a ponta do iceberg em processo de desvelamento.

Esse levantamento elucidava diversas lacunas do conhecimento que carecem de futuros estudos, a fim de aprimorar o manejo clínico dessa doença.

Referências

- AMATI, E., PERBELLINI, O., ROTTA, G., BERNARDI, M., CHIEREGATO, K., SELLA, S., *et al.* (2018). High-throughput immunophenotypic characterization of bone marrow- and cord blood-derived mesenchymal stromal cells reveals common and differentially expressed markers: identification of angiotensin-converting enzyme (CD143) as a marker differentially expressed between adult and perinatal tissue sources. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 9, n. 10., 2018. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0755-3>. Acesso em: 10 set. 2020.
- CHANNAPPANAVAR, R.; FEHR, A. R.; VIJAY, R.; MACK, M.; ZHAO, J.C.; 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**, v. 19, n. 2, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.01.007>. Acesso em: 10 set. 2020.
- CHEN, Q.; ZHENG, Z.; ZHANG, C.; ZHANG, X.; WU, H.; WANG, J. Clinical characteristics of 145 patients with corona virus disease 2019 (COVID-19). **Infection**, abr. 2020. <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs15010-020-01432-5>. Acesso em: 10 set. 2020.
- DUTT, T.; SIMCOX, D.; DOWNEY, C.; MCLENAGHAN, D.; KING, C.; GAUTAM, M.; LANE, S.; BURHAN, H. Thromboprophylaxis in COVID-19: anti-FXa – The Missing Factor? **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 0, jun. 2020. <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-1654LE>. Acesso em: 10 set. 2020.
- ELLINHAUS, D.; DEGEBHARDT, F.; BUJANDA, L.; BUTI, M.; ALBILLOS, A.; INVERNIZZI, P. Genomewide Association Study of Severe COVID-19 with respiratory failure. **The New England Journal of Medicine**, jun. 2020. Disponível em: 10.1056/NEJMoa2020283. Acesso em: 10 set. 2020.
- GRIMSHOLM, O.; PIANO MORTARI, E.; DAVYDOV, A. N.; SHUGAY, M.; OBRAZTSOVA, A. S.; BOCCI, C. The interplay between CD27(dull) and CD27(bright) B cells ensures the flexibility, stability, and resilience of human B cell memory. **Cell Reports**, v. 30, n. 9, mar. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.02.022>. Acesso em: 10 set. 2020.
- HAMMING, I.; TIMENS, W.; BULTHUIS, M. L.; LELY, A. T.; NAVIS, G.; VAN GOOR, H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. **The Journal of Pathology**, v. 203, n. 2, 2004. <https://dx.doi.org/10.1002%2Fpath.1570>. Acesso em: 10 set. 2020.

- HERINGER-WALTHER, S.; ECKERT, K.; SCHUMACHER, S. M.; UHAREK, L., WULF-GOLDENBERG, A.; GEMBARDT, F. Angiotensin-(1-7) stimulates hematopoietic progenitor cells in vitro and in vivo. **Haematologica**, v. 94, n. 6, 2009. Disponível em: 10.3324/haematol.2008.000034. Acesso em: 10 set. 2020.
- HIGASHI, K.; YAGI, M.; ARAKAWA, T.; ASANO, K.; KOBAYASHI, K.; TACHIBANA, T. A novel marker for undifferentiated human embryonic stem cells. **Monoclonal Antibodies in Immunodiagnosis and Immunotherapy**, v. 34, n. 1, fev. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/mab.2014.0075>. Acesso em: 10 set. 2020.
- JARAJAPU, Y. P. Targeting ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis in the vascular progenitor cells for cardiovascular diseases. **Molecular Pharmacology**, abr. 2020. Disponível em: DOI: 10.1124/mol.119.117580. Acesso em: 10 set. 2020.
- JOSHI, S.; MAHONEY, S.; JAHAN, J.; PITTS, L.; HACKNEY, K. J.; JARAJAPU, Y. P. Blood Flow Restriction Exercise Stimulates Mobilization of Hematopoietic Stem/Progenitor Cell-sand Increases the Circulating ACE2 Levels in Healthy adults. **Journal of Applied Physiology**, v. 128, n. 5, mai. 2020. Disponível em: DOI:10.1152/jap.119.00109.2020. Acesso em: 10 set. 2020.
- LEFRANÇAIS, E.; ORTIZ-MUÑOZ, G.; CAUDRILLIER, A.; MALLAVIA, B.; LIU, F. C., SAYAH DM, THORNTON EE, HEADLEY MB, DAVID T, COUGHLIN SR, KRUMMEL MF, LEAVITT AD, PASSEGUÉ E, LOONEY MR. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. **Nature**, v. 544, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature21706>. Acesso em: 10 set. 2020.
- LIU, Y.; ZHANG, R.; HE, G. Hematological findings in coronavirus disease 2019: indications of progression of disease. **Annals of Hematology**, v. 99, jun. 2020. Disponível em: 10.1007/s00277-020-04103-5. Acesso em: 10 set. 2020.
- LU, R.; ZHAO, X.; LI, J.; NIU, P.; YANG, B.; WU, H. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. **Lancet**, v. 395, n. 10224, fev. 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8). Acesso em: 10 set. 2020.
- MA, H.; HU, J.; TIAN, J.; ZHOU, X.; LI, H.; LAWS, M. T. A single-center, retrospective study of COVID-19 features in children: a descriptive investigation. **MBC Medicine**, v. 18, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01596-9>. Acesso em: 10 set. 2020.
- MONICA, L. I.; CHARLES, B.; NGUYEN, M. D.; ZACHARY YEUNG, M. D. KATHERINE SANCHEZ; M. D.; DANIEL ROSEN, M. D.; SITA BUSHAN, M. D. Evans syndrome in a patient with COVID-19. **British Journal of Haematology**, 2020. Disponível em: 10.1111/bjn.16846. Acesso em: 10 set. 2020.
- QIN, C.; ZHOU, L.; HU, Z.; ZHANG, S.; YANG, S. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. **Clinical Infectious Diseases**, Infectious Diseases Society of America, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>. Acesso em: 10 set. 2020.
- SHARIF, K.; BRIDGEWOOD, C. Interleukin-6 use in COVID-19 pneumonia related macrophage activation syndrome. **Autoimmunity Reviews**, v. 19, n. 6, abr. 2020. Disponível em: DOI:10.1016/j.autrev.2020.102537. Acesso em: 10 set. 2020.

- SHEN, X. Z.; OKWAN-DUODU, D.; BLACKWELL W. B.; ONG, F. S.; JANJULIA, T.; BERNSTEIN, E. A. *et al.* Myeloid expression of angiotensin-converting enzyme facilitates myeloid maturation and inhibits the development of myeloid-derived suppressor cells. **Lab Invest**, v. 94, n. 5, 2014. Disponível em: DOI: 10.1038/labinvest.2014.41. Acesso em: 10 set. 2020.
- THACHIL, J.; TANG, N.; GANDO, S.; FALANGA, A.; CATTANEO, M.; LEVI, M. *et al.* ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, 2020 (no prelo).
- WANG D., HU B., HU C., ZHU F., LIU X. *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. **Jama**, v. 323, n. 11. Disponível em: DOI: 10.1001/jama.2020.1585. Acesso em: 10 set. 2020.
- WEINBERG S. E., BEHDAD A., JI P. Atypical lymphocytes in peripheral blood of patients with COVID-19. *British journal of haematology*, 2020. Disponível em: DOI:10.1111/bjn.16848.. Acesso em: 14 set. 2020.
- ZHANG, Y.; XIAO, M.; ZHANG, S.; XIA, P.; CAO, W.; JIANG, W. *et al.* Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 17, 2020. Disponível em: DOI:10.1056/NEJMc2007575. Acesso em: 10 set. 2020.
- ZHOU, F.; YU, T.; DU, R.; FAN, G.; LIU, Y.; LIU, Z. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **Lancet**, v. 395, n. 10229, mar. 2020.
- ZHU N., ZHANG D., WANG W., *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. **The New England Journal of Medicine**, v. 382, 2020. Disponível em: DOI: 10.1056/NEJMoa2001017. Acesso em: 10 set. 2020.

Subnotificação crônica: a importância da notificação de casos e o impacto no planejamento em saúde

Luciana de Oliveira Fumian Brasil
Alexsandro Sales Tavares
Fernanda Castro Manhães

Considerações iniciais

A história das primeiras epidemias data de cerca de 400 anos antes de Cristo, período denominado como era de Aristóteles. Desde os primórdios do mundo, o *Homo sapiens* apareceu portando agentes infecciosos que rodeavam o animal ancestral tanto do homem quanto do chimpanzé. Acredita-se, ainda, que nascemos com esses agentes patogênicos e que, ao longo da evolução, fomos adquirindo novos patógenos, dando origem à chamada “globalização dos microrganismos” (UJVARI, 2008).

Desde a antiguidade, a humanidade é assolada por várias doenças, dentre elas podemos citar a peste negra (1333 a 1351), a cólera (1817 a 1824), a tuberculose (1850 a 1950), a varíola (1896 a 1980), a gripe espanhola (1918 a 1919), tifo (1918 a 1922), febre amarela (1960 a 1962), malária (desde 1980), Aids (desde 1981), entre tantas outras que dizimaram e ainda dizimam milhares de pessoas. Logo, doenças causadas por vírus, bactérias e protozoários assolam a população ao longo dos tempos (BARATA, 2000).

Não obstante a essa realidade, a medicina e a inovação tecnológica em saúde estão em crescente evolução e são importantes para o diagnóstico, para o tratamento e para a reabilitação em saúde, podendo ser considerada inerente à vida em sociedade, porém, ainda se morre muito por causa de pequenos microrganismos, de mosquitos, de carrapatos, dentre tantos outros (MACHADO *et al.*, 2016).

Dessa forma, essas partículas extremamente pequenas e de estrutura simples, que possuem genoma constituído por uma ou mais moléculas de ácidos nucléicos, envolvidos por proteínas e por bicamada lipídica denominados de vírus, são capazes de causar várias doenças na população (CARTER; SAUNDERS, 2007).

A palavra *Vírus* tem origem no latim e significa “veneno” ou “toxina”. Esses organismos possuem capacidade de replicação dentro da célula hospedeira, de forma admirável. São capazes de infectar todos os domínios de seres vivos. Dessa forma, representam a maior diversidade biologicamente existente no planeta, sendo mais diversificados que os fungos, as bactérias e as plantas (CANN, 2005).

Os coronavírus, dentro desse contexto, são RNA vírus capazes de causar infecções respiratórias em uma grande diversidade de mamíferos e de aves. Em humanos, sete subtipos podem ser considerados patogênicos, sendo que, em geral, estão associados a síndromes sazonais gripais. Apenas dois subtipos, ao longo dos últimos 20 anos, foram capazes de causar epidemias mais virulentas de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) (FEHR; PERLMAN, 2015).

O emergente subtipo do coronavírus, designado de síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2), agente causador da doença COVID-19, foi detectado, primordialmente, em 31 de dezembro do ano de 2019, na província de Wuhan, na China. A partir daí, em nove de janeiro deste ano, a Organização Mundial da Saúde (OMS) confirmou sua circulação (LANA *et al.*, 2020).

No Brasil, investigações nesse sentido foram iniciadas somente no mês de fevereiro, com a suspeição de nove pessoas infectadas, mas ainda sem confirmação dos fatos. A potencialidade de uma doença emergente coloca à prova não apenas a estrutura de vigilância epidemiológica e sanitária existente no país, mas também a fidedignidade no processamento dos dados, que são abastecidos nos sistemas de informação em saúde (READ *et al.*, 2020).

Assim, fica evidente a necessidade de compartilhamento e da análise oportuna dos dados epidemiológicos, principalmente no que tange à educação e à validação dos dados no momento do preenchimento das fichas, sejam elas eletrônicas ou manuscritas, a fim de reduzir a entrada de dados incorretos. Tal fato impacta diretamente na construção do conhecimento para a tomada de decisões, no que se refere à reformulação de políticas públicas, à organização do sistema de saúde e às intervenções prioritárias e específicas (CAO *et al.*, 2020).

Material e métodos

Trata-se de um estudo epidemiológico do tipo ecológico a partir de uma abordagem qualitativa e quantitativa exploratória acerca do novo coronavírus, SARS-Cov-2, o qual se baseará no acervo bibliográfico, para o qual será utilizada a temática abordada, tendo como fontes os periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), as bases referenciais de domínio público, os sítios eletrônicos do Governo Federal, o Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN), o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), a busca textual e as comunidades acadêmicas, visando a uma vasta gama de informações que atendam os objetivos propostos. Como critério de inclusão, serão analisados os dados referentes à notificação da COVID-19 apenas em território nacional, excluindo o número de casos de outros países.

Tal critério de inclusão está baseado não apenas no objetivo de avaliar os problemas inerentes à notificação das doenças no Brasil, mas também na correlação desse com o prejuízo para o planejamento em saúde.

Resultados e discussão

É sabido que as epidemias assolam o Brasil e o mundo desde épocas remotas, fazendo-se necessário um esforço mundial para mapeamento e contabilização dos casos, elaboração de dados para análise e para o efetivo planejamento em saúde (BARATA, 2000).

Dessa forma, estabeleceu-se uma lista de doenças cujas gravidade, magnitude, transcendência, capacidade de disseminação do agente causador e potencial de causar surtos e epidemias exigem medidas eficazes para sua prevenção e controle para saúde pública, sendo essas denominadas de doenças de notificação compulsória (DNC) e estando relacionadas na lista de doenças de notificação compulsória (OPAS, 1968).

A lista primária data, aproximadamente, do ano 1377, com a formulação de uma legislação estabelecida na quarentena em Veneza. Já em 1851, nessa mesma cidade, acontece a primeira Conferência Sanitária Internacional, onde são definidos critérios para impedir a disseminação internacional das doenças, contando com a restrição mínima para viagens e negociações comerciais internacionais (OMS, 1983).

Nessa época, foram relacionadas seis enfermidades com necessidade de quarentena, sendo elas a cólera, a peste, a febre amarela, tífus e febre recorrente. Após alguns anos, uma nova revisão foi realizada retirando tífus e febre recorrente do rol da notificação obrigatória, bem como a varíola, devido à sua erradicação (WHO, 1996).

No Brasil, na década de 60, foram instituídas as “Normas Gerais Sobre Defesa e Proteção da Saúde”, sendo regulamentadas pelo Decreto nº 49-974 A. Nesse documento, foram relacionadas, inicialmente, 45 enfermidades, incluindo algumas viroses humanas e agravos à saúde do trabalhador (BRASIL, 1954).

Apesar de todos esses esforços, somente em 1969 se iniciou a notificação sistemática de algumas doenças transmissíveis e elucidou-se a seriedade da metodologia de Vigilância Epidemiológica como ferramenta eficaz, não apenas para a estatística, mas também para o planejamento em saúde (BRASIL, 2002).

Em 1976, com a criação do Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica, promulgado pela Lei nº 6.259, de 1975, e pelo Decreto nº 78.231, houve

uma ampliação das doenças da lista de notificação, indo além daquelas previstas no Regulamento Sanitário Internacional, sendo incorporadas, também, enfermidades vinculadas aos programas de imunização e de coordenação específica do Ministério da Saúde (ALBUQUERQUE *et al.*, 2002).

Definida pela Lei nº 8.080, de 1990, Lei Orgânica da Saúde, que regulamenta o Sistema Único de Saúde, no país, a Vigilância Epidemiológica (VE) pode ser entendida como sendo:

Um conjunto de ações que proporcionam o conhecimento, a detecção ou prevenção de qualquer mudança nos fatores determinantes e condicionantes de saúde individual ou coletiva, com a finalidade de recomendar e adotar as medidas de prevenção e controle das doenças e agravos. Assim, para atender à sua finalidade, a VE tem que ser alimentada com informações sobre as doenças e agravos que estão sob vigilância ou que possam ocorrer de modo inusitado (BRASIL; 1990).

Essa alimentação das informações está baseada na notificação dos casos. A notificação pode ser definida como sendo:

A comunicação da ocorrência de determinada doença ou agravo à saúde, feita à autoridade sanitária por profissionais de saúde ou qualquer cidadão, para fins de adoção das medidas de intervenção pertinentes. Destina-se, em primeira instância, ao serviço local de saúde incumbido de controlar a ocorrência. Quando reunidas de forma sistematizadas, as notificações passam a compor sistemas de informações próprios, que possibilitam o acompanhamento, de forma mais ampla, das características do fenômeno estudado, quanto à sua distribuição e tendências (TEIXEIRA *et al.*, 1998).

Dessa forma, o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) consolida-se como sendo uma das principais ferramentas para avaliação do perfil epidemiológico das doenças, bem como de sua morbimortalidade, ao longo dos anos. Assim, a notificação, em sistemas de monitorização em saúde,

é fundamental para a adequação das estratégias de prevenção e controle dessas morbidades (SILVA; OLIVEIRA, 2014).

Implantado, no Brasil, no início da década de 90, o SINAN foi regulamentado em 1998, por meio da Portaria GM/MS nº 1.882, de 18 de dezembro de 1997, onde ficou determinada a obrigatoriedade da alimentação regular desse banco de dados nacional, por todos os entes da federação, tanto os municípios, quanto os estados e o Distrito Federal. Além disso, na época, fora nomeada a Fundação Nacional de Saúde (FUNASA), por intermédio do Centro Nacional de Epidemiologia (CENEPI), como sendo a responsável nacional por esse Sistema de informação (ALFENAS, 2010).

A coleta dos dados é feita mediante o preenchimento da ficha de notificação. Essa deverá ser padronizada pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) e impressa em duas vias. Uma via será enviada ao local responsável em fazer a digitação dos dados, caso o estabelecimento de saúde não seja informatizado, e a outra via deverá ser arquivada no próprio estabelecimento de saúde (BRASIL, 2006).

Já no que tange à COVID-19, no Brasil, por se tratar de uma doença emergente e por atender a todos os critérios de relevância internacional para controle e monitorização em saúde pública, tal doença, automaticamente, insere-se no rol de morbidades com obrigatoriedade de notificação dos casos tanto confirmados quanto suspeitos (BRASIL, 2020a).

A doença emergente pode ser entendida como sendo o surgimento e a identificação de um novo agente infeccioso, capaz de causar um problema para saúde pública, que inexistia naquela área ou região. Está muito associada às doenças infecciosas transmissíveis e, devido à sua elevada letalidade, fazem-se necessários maiores esforços para o monitoramento da circulação viral (BRASIL, 2008).

Em virtude da sua transmissibilidade, de seu potencial de disseminação, de sua letalidade e de dificuldade de contenção, a COVID-19 foi declarada como pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS), no mês de março de 2020. No Brasil, também no mesmo mês, foi revelada a transmissão comunitária do novo coronavírus (BRASIL, 2020b).

Os coronavírus são ancestrais conhecidos da humanidade, capazes de causar doenças respiratórias com variado grau de gravidade. A grande parte apresenta baixa patogenicidade, levando apenas ao desenvolvimento de

sintomatologia mais branda, como em simples resfriados, porém, em grupos de maior vulnerabilidade, ou seja, grupos de risco, essa gravidade pode aumentar (WHO, 2020).

Isolado e identificado geneticamente, o SARS-CoV-2 foi classificado como sendo um Betacoronavírus, do subgênero da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS), mas de subtipo diferente, sendo, por isso, denominado popularmente de novo coronavírus. Desvendado seu mecanismo de transmissão em seres humanos, fica evidente a transmissão pelo contato próximo entre pacientes contaminados e sintomáticos, mas estudos já demonstraram, também, que essa transmissão pode ocorrer entre assintomáticos (CHAN *et al.*, 2020).

No que se refere ao espectro clínico, esse é bem amplo, podendo variar desde um resfriado comum até uma pneumonia severa e com desfecho ruim, ou seja, a morte, mas, em geral, quadros mais graves são observados apenas em grupos de risco e em pacientes com morbidades pré-existentes. Os sintomas mais comuns incluem tosse, febre, coriza, dor de garganta e dificuldade respiratória (FENG *et al.*, 2020).

Assim, desde os primórdios da circulação viral no país, a notificação de casos da COVID-19 foi obrigatória e primordial para o direcionamento e para o planejamento das ações em saúde. A definição de casos, segundo WHO (2020) está baseada na suspeita, na probabilidade ou na confirmação deles. Conforme Brasil (2020), considera-se caso suspeito, duas situações principais:

Síndrome Gripal (SG) - o doente com doença respiratória aguda, caracterizada por febre ou sensação febril, acompanhada de tosse ou de dor de garganta, ou de coriza, ou de dificuldade respiratória. Em crianças, esse quadro pode ser acompanhado de obstrução nasal. Já em idosos, pode estar associado à síncope, à confusão mental, à sonolência excessiva e à ausência de febre.

Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) – síndrome gripal que apresenta: dispneia/desconforto respiratório, ou pressão persistente no tórax, ou saturação de oxigênio menor que 95% em ar ambiente, ou ainda coloração azulada dos lábios e do rosto (BRASIL, 2020a).

Nesse contexto, incluem-se ainda os casos prováveis, que seriam os casos suspeitos com teste para COVID-19 inconclusivo ou ainda em que não foi possível a realização do teste. Já os casos confirmados seriam aqueles ratificados mediante critério laboratorial ou clínico epidemiológico. Para o critério laboratorial, serão englobados os suspeitos de Síndrome Gripal (SG) ou de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) com teste de biologia molecular ou imunológico positivo (CONASEMS, 2020).

O teste de biologia molecular, RT-PCR em tempo real, é capaz de detectar SARS-CoV-2, Influenza ou VSR, com demonstração do resultado como sendo detectável para SARS-CoV-2. Já o imunológico é o teste rápido ou sorologia para detecção de anticorpos. Esse é baseado na presença sorológica das imunoglobulinas IgG e IgM, em amostras de sangue coletadas sete dias após o aparecimento dos sintomas da doença (CHEN *et al.*, 2020).

Quanto ao diagnóstico clínico epidemiológico, basear-se-á no caso suspeito de Síndrome Gripal (SG) ou de Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) que tenha relato de contato próximo ou domiciliar, nos últimos 07 dias do aparecimento dos sintomas, com confirmação laboratorial de COVID-19 e para o qual não foi realizada análise laboratorial específica (BRASIL, 2020a).

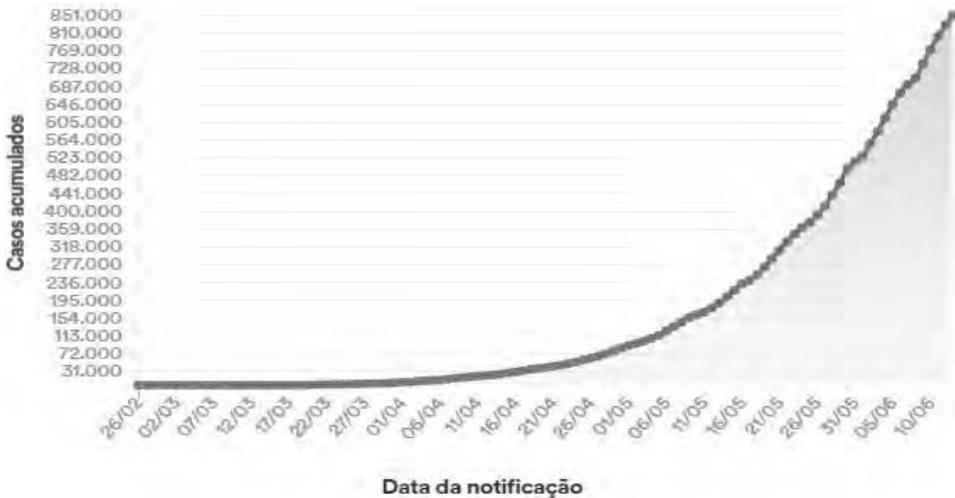
Diante disso, deverão ser notificados todos os casos de Síndrome Gripal e de Síndrome Respiratória Aguda Grave, independentemente do serviço de saúde que prestou o atendimento ao paciente, que atendam as especificações da definição de casos. Essas notificações são realizadas por meio do preenchimento de todos os campos da ficha de investigação de Síndrome Gripal suspeito pelo COVID-19, porém, por se tratar de uma epidemia e na tentativa de melhorar a coleta de dados, o Ministério da Saúde, por meio do seu departamento de informática, disponibilizou uma plataforma eletrônica para registro dos casos suspeitos, o eSUS-VE (CONASEMS, 2020).

Assim, fica determinado que as unidades públicas de saúde, como a atenção primária, o pronto atendimento e as unidades privadas, como clínicas, consultórios, deverão notificar os casos de Síndrome Gripal por meio do eSUS-VE. Já as unidades de vigilância sentinela de Síndrome Gripal seguirão o fluxo normal de notificação no Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica da Gripe, SIVEP-gripe. Quanto aos hospitais, tanto públicos quanto privados, esses deverão manter fluxo das unidades de vigilância sentinela (ANVISA, 2020).

No que tange à mortalidade pelo COVID-19, o Ministério da Saúde disponibilizou as orientações, não apenas para preenchimento correto do atestado de óbito, mas, também, para a correta codificação desses. Logo, óbito suspeito, independentemente de ter havido internação hospitalar, deverá seguir o fluxo no SIVEP-gripe (CREMESP, 2020).

Com base no painel de monitoramento do sistema de informação em saúde, do Ministério da Saúde, para mapeamento dos casos do novo coronavírus, no Brasil, estima-se 850.524 casos acumulados confirmados. Tal fato pode ser melhor elucidado por meio do gráfico abaixo (gráfico 1).

Gráfico 1 – Casos acumulados de COVID-19 por data de notificação



Fonte: Brasil. Secretarias Estaduais de Saúde, 2020.

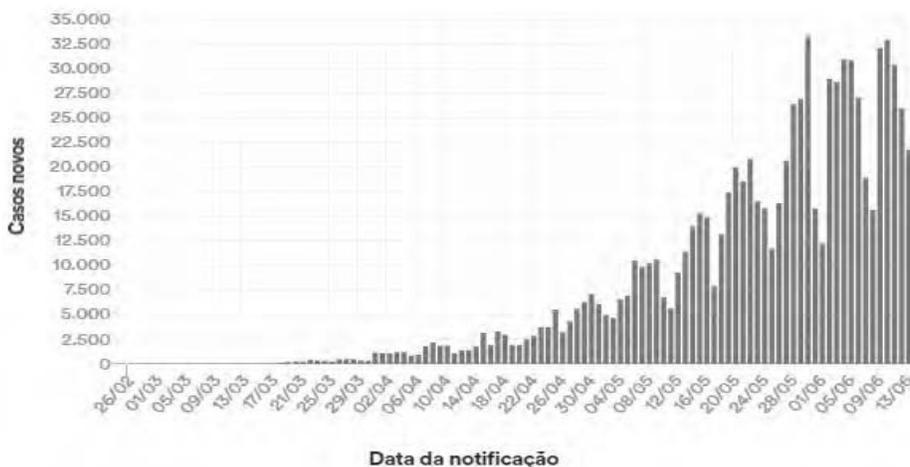
Apesar dos muitos casos, alguns pesquisadores afirmam que esse número é ainda maior, mas que, devido à grande dificuldade de notificação, evidenciada, culturalmente, em território nacional, as estatísticas para análise dos dados ficam prejudicadas. Estima-se, pelas curvas de subnotificação, que o Brasil possa ter até 16 vezes mais casos de COVID-19 do que os divulgados até o presente momento (SBP, 2020).

É preocupante o quantitativo de casos não notificados, pois constitui uma característica epidemiológica crítica incapaz de definir a potência de uma doença respiratória tão grave. Isso prejudica diretamente as medidas de controle e de prevenção dessa patologia, visto que pessoas assintomáticas, não diagnosticadas e tampouco contabilizadas, representam uma forma de disseminação em massa desse vírus (LI *et al.*, 2020).

A veracidade dos fatos corrobora o cenário das notificações de casos, pois, desde tempos remotos, há subnotificação. Esse problema não é atual, mas, em um momento de crise na saúde pública, essa fragilidade fica ainda mais evidente e demonstra a necessidade de reorganização e de melhor reestruturação dessas demandas, por meio da educação em saúde como pilar para a formação acadêmica em todas as áreas da saúde (UFPE, 2020).

No tocante às estatísticas, classificadas como vitais para o diagnóstico e para o planejamento em saúde, observa-se, ainda, que os casos novos de COVID-19 confirmados chegam a 21.704 casos, com uma taxa de incidência de 404,7 casos, como mostra o gráfico abaixo (gráfico 2).

Gráfico 2 – Casos novos de COVID-19 por data de notificação



Fonte: Brasil. Secretarias Estaduais de Saúde, 2020.

Subentende-se, então, que esses números sejam bem mais alarmantes, visto que, no Brasil, o índice de testagem maciça da população é muito aquém das necessidades em saúde. Até a data de 28 de abril de 2020, o país ocupava o ranking da 11ª posição dos 14 países com maior número de infectados pela COVID-19, ultrapassando os 67 mil casos confirmados (WORLDDOMETER, 2020).

De todos esses países, o Brasil é o que menos aplica testagem *per capita* na população, ou seja, apenas 1.597 testes para cada milhão de habitante, ficando atrás até mesmo do Irã, que ocupa a segunda posição (WORLDDOMETER, 2020). Ademais, como, até a presente data, são ausentes medidas de prevenção como a vacinação, bem como de um tratamento farmacológico eficiente contra a infecção pelo SARS-CoV-2, as intervenções não farmacológicas, como o isolamento social e o rastreamento dos infectados, têm sido uma das principais alternativas adotadas mundialmente (KISSLER *et al.*, 2020).

Outro fator agravante, no país, refere-se tanto às desigualdades locoregionais quanto institucionais entre as unidades federativas, impactando não apenas na capacidade de testagem, mas, também, na distribuição espacial desse vírus. O crescimento da pandemia pelas favelas, pelas comunidades, pelas periferias e pelos interiores dos estados brasileiros apenas escancarou a perversa disparidade econômica e social enraizada e aceita por uma parcela expressiva da população e do Estado (FIOCRUZ, 2020).

A discrepância econômica entre as unidades federativas influencia diretamente a organização de base dos serviços de saúde, com a presença de grandes áreas deficitárias no Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro e gera evidente desconexão na alocação de recursos destinados ao enfrentamento dessa epidemia. Isso pode ser evidenciado por meio da distribuição de casos entre as regiões do Brasil, como mostrado na tabela 01, atualizada em 13 de junho de 2020 e adaptada do painel interativo sobre o coronavírus do Ministério da Saúde (BRASIL, 2020a).

Tabela 1 – Síntese de casos, óbitos, incidência e mortalidade

Região	Casos	Óbitos	Incidência / 100 mil hab.	Mortalidade / 100 mil hab.
Brasil	850.514	42.720	404,7	20,3
Sul	37.156	849	124,0	2,8
Centro- -Oeste	38.658	721	237,2	4,4
Norte	175.875	7.853	954,2	42,6
Nordeste	300.568	13.648	526,7	23,9
Sudeste	298.257	19.649	337,5	22,2

Fonte: Brasil. Secretarias Estaduais de Saúde, 2020.

Esses dados demonstram que há uma distribuição desigual dessa doença entre as regiões brasileiras, visto que existem variados cenários dentro de um mesmo país, com necessidades e realidades bem distintas. A região Nordeste, mesmo com uma menor densidade populacional em relação à região Sudeste, apresenta uma incidência maior da doença. Isso mostra que os fatores determinantes e condicionantes para a saúde, bem como a vulnerabilidade social, impactam no curso da doença (SUDENE, 2020).

Na região Sudeste, por concentrar uma das maiores densidades populacionais e processo de transição entre pessoas, constituiria o principal foco da doença, porém acredita-se que essa enfrente os problemas inerentes à baixa notificação de casos, entretanto esse fato não afeta apenas essa região, mas todas as demais. Como esperado, a região Sul mantém-se como tendo os melhores indicadores em relação à doença, seguida pela região Centro-Oeste e pela região Norte (CEBES, 2020).

Analisando os óbitos pela COVID-19, esses números chegam a 42.720, com 892 novos óbitos por data de notificação, registrando uma letalidade de 5% e taxa de mortalidade de 20,3, no país. Há, também, a baixa estimativa de óbitos, já que as notificações estão sendo feitas, na maioria das vezes, como pneumonia ou SRAG (BRASIL, 2020b).

Diante desse cenário, o grande problema está na tomada de decisão para enfrentamento dessa pandemia, pois o erro na mensuração dos casos pode

levar à ineficiência na alocação dos recursos públicos. O mais preocupante é quando essa subnotificação é de cunho político, levando a erro de medida de forma sistemática, com orientação específica para o abastecimento de dados no sistema de informação de maneira arbitrária (BANCO MUNDIAL, 2020).

Considerações finais

O reflexo de uma crise na saúde pública expõe todas as mazelas sociais que vêm sendo enfrentadas pelo povo brasileiro, ao longo da história, desde o período da colonização até os dias atuais. Aliado a isso, ainda se sobrepõe a briga política e econômica que incrementa esse panorama e mobiliza a sociedade em prol da busca pelos direitos de cidadania e de condições dignas de vida (DAVIS *et al.*, 2020).

Apesar de o contágio da COVID-19 ser democrático, observa-se que as ações para enfrentamento não são e, muito menos, o é a proporção com que cada população, indivíduo ou país será atingido, tampouco a intensidade com que os grupos mais vulneráveis estão sendo atacados. A mercadorização de elementos primordiais, como a vida e a saúde das pessoas, aflora as consequências dessa crise na saúde (MACHADO *et al.*, 2020).

Além disso, a dificuldade em se obter indicadores fidedignos em relação à doença não apenas como a contabilização adequada do número de casos, mas, também, da mortalidade, da letalidade e do prognóstico dessa “peste”, atrapalha a consolidação das informações e, conseqüentemente, a análise situacional, impactando o planejamento e a programação das ações em saúde (SENNA; ANDRADE, 2015).

Outros flagelos são incorporados nos mais diversos campos de atuação, como na área das finanças, na política, na educação, no trabalho, nas relações internacionais, nas tecnologias, na comunicação, nas relações interpessoais e familiares, explorando se há uma dimensão ampliada do impacto das estratégias de controle e de intervenção, implementadas até o presente momento, e se foi rediscutida alguma perspectiva para o país, pós-pandemia (CASTRO *et al.*, 2020).

Assim, é urgente a necessidade de mudança em toda dinâmica da estrutura do poder público no que diz respeito à reorganização das políticas públicas

em prol de maiores incentivos à educação, à pesquisa, à saúde e ao desenvolvimento social, com foco na abolição da ideologia de classes e na maior preservação da vida humana (FIOCRUZ, 2020).

Referências

- ALBUQUERQUE, M.; CARVALHO, E.; LIMA, L. Vigilância epidemiológica: conceitos e institucionalização. **Revista Brasileira Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 2, n. 1, 2002. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292002000100002&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 10 jun. 2020.
- ALFENAS. **Vigilância Epidemiológica da Prefeitura Municipal de Alfenas - MG**. Disponível em: <http://epidemiologia.alfenas.mg.gov.br/mostra.asp?conteudos=87>. Acesso em: 10 mai. 2020.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota técnica GVIMS/GGTES/ANVISA nº 04, de 08 de maio de 2020. **Orientações para serviços de saúde: medidas de prevenção e controle que devem ser adotadas durante a assistência aos casos suspeitos ou confirmados de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2)**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271858/Nota+T%C3%A9cnica+n+04-2020+GVIMS-GGTES-ANVISA/ab598660-3de4-4f14-8e6f-b9341c196b28>. Acesso em: 10 jun. 2020
- BANCO MUNDIAL. **The impact of COVID-19 (Coronavirus) on global poverty: Why Sub-Saharan Africa might be the region hardest**. Disponível em: <https://blogs.worldbank.org/opendata/impact-covid-19-coronavirus-global-poverty-why-sub-saharan-africa-might-be-region-hardest>. Acesso em: 06 jun. 2020.
- BARATA, R. B. Cem anos de endemias e epidemias. **Revista Ciências e Saúde Coletiva**, v. 5, n. 2, 2000.
- BRASIL. Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. **Vigilância Integrada de Síndromes Respiratórias Agudas: Doença pelo Coronavírus 2019, Influenza e outros vírus respiratórios**. Disponível em: <https://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/April/07/GuiaDeVigiEpidemC19-v2.pdf>. Acesso em: 10 jun. 2020.
- BRASIL. Fundação Nacional de Saúde. **Guia de vigilância epidemiológica: fundação Nacional de Saúde**. 5. ed. Brasília: FUNASA, 2002.
- BRASIL. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. **Lei Orgânica da Saúde**. Brasília, set. 1990.
- BRASIL. Lei nº 2.312, de 3 de setembro de 1954. **Institui as Normas Gerais sobre Defesa e Proteção da Saúde**. Diário Oficial da União: Seção 1 - 9/9/1954, p. 15217.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Plano Brasileiro de Preparação para uma Pandemia de Influenza**, 3. ed., 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan): normas e rotinas**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar, Domiciliar e de Urgência. **Protocolo de manejo clínico da COVID-19 na Atenção Especializada [recurso eletrônico]**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2020a.
- BRASIL. Secretarias Estaduais de Saúde. **Painel Interativo**. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br/>. Acesso em: 13 jun. 2020b.
- CANN, A. J. **Principles of Molecular Virology**. 4. ed. Massachusetts: Elsevier Academic Press, 2005.
- CAO, Z; ZHANG, Q; LU, X; PFEIFFER, D; JIA, Z; SONG, H; *et al.* Estimating the effective reproduction number of the 2019-nCoV in China. **medRXIV**, 2020.
- CARTER, J.; SAUNDERS, V. **Virology: principles and Applications**. Chichester: Wiley, 2007.
- CASTRO, D.; DAL SENO, D.; POCHMANN, M. **Capitalismo e a COVID-19**. São Paulo: 2020.
- CEBES. Centro Brasileiro de Estudos em Saúde. **COVID-19 e Desigualdade no Brasil**. Disponível em: <http://cebes.org.br/2020/04/COVID-19-e-desigualdade-no-brasil/>. Acesso em: 10 jun.2020.
- CHAN, J. F-W; YUAN, S; KOK, K-H; TO, K. K-W; CHU, H; YANG, J. *et al.* A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, 2020.
- CHEN, Y.; GUO, Y.; PAN, Y.; ZHAO, Z. J. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. **Biochem Biophys Res Commun**, 2020.
- CONASEMS. Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde. **Orientações para registro de casos suspeitos de COVID-19 no e-SUS VE**. Disponível em: <https://www.conasems.org.br/orientacoes-para-o-registro-de-casos-suspeitos-de-COVID-19-no-e-sus-ve/>. Acesso em: 10 jun. 2020.
- CREMESP. Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. **Orientações para casos de óbitos durante a pandemia de COVID-19**. Disponível em: <https://www.cremesp.org.br/?siteAcao=NoticiasC&id=5607>. Acesso em: 10 jun. 2020
- DAVIS, Mike, *et al.* **Coronavírus e a luta de classes**. Brasil: Terra sem Amos, 2020. Disponível em: <https://terrasemamos.files.wordpress.com/2020/03/coronavc3adrus-e-a-luta-de-classes-tsa.pdf>. Acesso em: 05 jun. 2020.
- FEHR, A. R; PERLMAN S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. **Methods Mol Biol**, n. 1282, 2015.
- FENG, K; YUN, Y. X; WANG, X. F; YANG, G. D; ZHENG, Y. J; LIN, C. M *et al.* Analysis of CT features of 15 Children with 2019 novel coronavirus infection. **National Library of Medicine**, v. 58, n. 0, fev. 2020. Disponível em: <https://bit.ly/2PQicgk>. Acesso em: 30 abr. 2020.
- FIOCRUZ. Fundação Oswaldo Cruz. Radis. **Desigualdade econômica e social em tempos de COVID-19**. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/desigualdade-social-e-economica-em-tempos-de-COVID-19>. Acesso em: 10.06.2020.
- KISSLER, S. M.; TEDIJANTO, C.; GOLDSTEIN, E.; GRAD, Y. H.; LIPSITCH, M. Projecting the Transmissison Dynamics of Sars-CoV-2 Through the Postpandemic Period. **Science**, 22 mai. 2020.

- LANA, R. M, *et al.* Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 3, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311x00019620>. Acesso em: 14 set. 2020.
- LI, R; PEI, S; CHEN, B; SONG, Y; ZHANG, T; YANG, W; SHAMAN, J. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV-2). **Science**, 01 mai. 2020. Disponível em: Doi: 10.1126/science. abb3221. Acesso em: 14 set. 2020.
- MACHADO, Bruna; GONÇALVES, Marcos Vinícius; GONÇALVES, Fernandes; ARCANJO, Maria Fernanda. Neoliberalismo em tempos de coronavírus ou coronavírus em tempos de neoliberalismo? **Revista Brasileira de Geografia Econômica**. n. 18, 2020. Disponível em: <https://journals.openedition.org/espacoeconomia/12379>. Acesso em: 05 jun. 2020.
- MACHADO, J. N. *et al.* **Epidemias mundiais: um histórico sobre as principais doenças com potencial emergente**. In: SALÃO INTERNACIONAL DE ENSINO, PESQUISA E EXTENSÃO, 8., 2016, Bagé-RS. **Anais...** Universidade Federal de Pampa, v. 8, n. 4, 2016.
- OMS. Organización Mundial de la Salud. **Reglamento Sanitario Internacional (1969)**. Tercera edición anotada. Ginebra: 1983.
- OPAS. Organización Panamericana de la Salud. **Reglamento Sanitario Internacional**. n. 157. Washington: Publicación Científica, 1968.
- READ, J. M; BRIDGEN J. R. E; CUMMINGS, D. A. T; HO, A; JEWELL, C. P. Novel coronavirus 2019-nCoV: early estimation of epidemiological parameters and epidemic predictions. **medRxIV**, 2020. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.01.23.20018549v2>. Acesso em: 06 jun. 2020.
- SBP. **Sociedade Brasileira de Pediatria**. Novo Coronavírus. Departamento Científico de Infecologia (2019-2021). n. 14, 2020. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22340d-DocCientifico-_Novo_coronavirus.pdf. Acesso em: 10 jun. 2020
- SENNA, M. H; ANDRADE, S. R. Indicadores e informação no planejamento local em saúde: visão dos enfermeiros da estratégia saúde da família. **Texto Contexto Enfermagem**, Florianópolis, n. 24, v. 4, 2015. Disponível em: https://www.scielo.br/pdf/tce/v24n4/pt_0104-0707-tce-24-04-00950.pdf. Acesso em: 11 jun. 2020.
- SILVA, G. A; OLIVEIRA, C. M. G. O registro das doenças de notificação compulsória: a participação dos profissionais da saúde e da comunidade. **Revista Epidemiologia e Controle Infecções**, v. 4; n. 3, 2014.
- SUDENE. Superintendência do Desenvolvimento do Nordeste. **Análise multicritério da vulnerabilidade à pandemia de COVID-19 na Região Nordeste do Brasil**. Disponível em: <http://sudene.gov.br/images/arquivos/planejamento/odne/documentos/vulnerabilidade-covid19-2020-NE-benevenuto-brandao.pdf>. Acesso em: 11 jun. 2020.
- TEIXEIRA, Maria da Glória *et al.* Seleção das doenças de notificação compulsória: critérios e recomendações para as três esferas de governo. **Informe Epidemiologia. SUS**, Brasília, v. 7, n. 1, mar. 1998. Disponível em http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-16731998000100002&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 10 jun. 2020.
- UFPE. Universidade Federal de Pernambuco. **COVID-19 em dados: Brasil em perspectiva comparada**. Disponível em: https://www.ufpe.br/documents/2744135/0/RELATO%C2%B4RIO+-+COVID19_V_3_0.pdf.pdf/2b420c74-46f9-4dbb-9efc-c8a5eb65a68e. Acesso em: 10 jun. 2020.

- UJVARI, S.C. A história da disseminação dos microrganismos. **Estudos avançados**, São Paulo, v. 2, n. 64, São Paulo, dez. 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-40142008000300011>. Acesso em: 14 set. 2020.
- WHO. Revision of the International Health Regulations. **Weekly Epidemiological Record**, n. 31, ago.1996.
- WHO. Report of the WHO-China joint mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020. Disponível em: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-COVID-19-final-report.pdf>. Acesso em: 14 set. 2020.
- WORLDDOMETER. COVID-19 Coronavirus Pandemic. Disponível em: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Acesso em: 28 mar. 2020.

Sobre os autores

Ademir Hilário de Souza

Mestrando em Cognição e Linguagem pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro (UENF). Graduação em Medicina pela Sociedade do Ensino Superior de Nova Iguaçu/RJ (SESNI) em 1989. Pós-graduado em Ginecologia e Obstetrícia (FMC/RJ) em 2001. Pós-graduado em Docência do Ensino Superior (FAFITA/ITAPERUNA/RJ) em 2012. Médico Ginecologista e Obstetra, atua como responsável pelo serviço de Ginecologia e Obstetrícia no Hospital São Vicente de Paulo (HSVP/RJ). Tem consultório próprio na Clínica Med. Center, realiza Ultrassonografia na ULTRAMED/BJI/RJ. Concursado do Município de Bom Jesus do Norte/ES e no Município de Bom Jesus do Itabapoana/RJ. Professor do Curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC/RJ) e Faculdade UNIRENTOR/RJ. E-mail: demirhilariodesouza@gmail.com.

Alcemar Antônio Lopes de Matos

Graduado em Medicina pela Universidade Iguazu; Mestrado em Cognição e Linguagem pela Universidade Estadual do Norte Fluminense - UENF; Mestrado profissionalizante em Terapia Intensiva pela Sociedade Brasileira de Terapia Intensiva, Pós-graduação em Geriatria e Gerontologia Interdisciplinar pela Faculdade de Medicina de Campos - RJ; Atuação em Clínica Médica, Pediatria, Geriatria na Policlínica Bom-Jesuense e no Hospital São Vicente de Paulo; Responsável Técnico, Médico Intensivista na pediatria e Supervisor do NIR no Hospital São José, em São José do Calçado – ES. Membro Titular da Comissão Municipal de Coordenação e Controle para o enfrentamento da COVID-19 da Secretaria Municipal de Saúde de Bom Jesus do Itabapoana – RJ. Professor universitário na Faculdade Metropolitana São Carlos - FAMESC. E-mail: alcimamatos@hotmail.com.

Alcemar Medeiros de Matos

Graduado em Enfermagem pela Universidade Iguazu – Itaperuna - RJ e acadêmico de Medicina - 11º período. Atua como Enfermeiro e Assessor Técnico da Comissão Municipal de Controle para o enfrentamento da COVID-19 da Secretaria Municipal de Saúde de Bom Jesus do Itabapoana - RJ. E-mail: cma.mm10@gmail.com.

Alexsandro Sales Tavares

Graduando em Medicina pela Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC). Possui graduação em Farmácia pelo Centro Universitário Augusto Motta (2011). Tem experiência na área de Farmácia Clínica, Saúde da família e Farmácia comunitária. E-mail: alextavaresfarmaceutico@gmail.com

Ana Paula Borges de Souza

Possui graduação em Medicina pela Universidade Iguazu (2014) e graduação em Fisioterapia pela Universidade Gama Filho (2000), sendo pós-graduada em Fisioterapia Cardiovascular e Respiratória. Atualmente, é médica no Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), atuando no posto de urgência/emergência e loambulatorio. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Dermatologia. É docente

da disciplina Semiologia I e II do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC) em Bom Jesus do Itabapoana - RJ. Mestranda no curso de Cognição e Linguagem pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro (UNF). E-mail: anapaulabs197278@gmail.com.

Ane Esposti Rangel Bastos

Possui graduação em Medicina pela Universidade de Vassouras (1999). Residência de Clínica médica pelo Hospital da Lagoa do RJ e residência de Dermatologia pelo Hospital dos Servidores do Estado do RJ. Atualmente é médica dermatologista da Prefeitura Municipal de Itaperuna e professora assistente da Universidade Iguazu -Campus Itaperuna. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Dermatologia. Leciona Dermatologia na FAMESC - Bom Jesus do Itabapoana. E-mail: aneesposti@hotmail.com.

Antonio Neres Norberg

Graduado em Medicina pela Fundação Educacional Serra dos Órgãos (1978). Graduado em Medicina Veterinária pela Universidade Federal Fluminense - UFF (1973). Especialização em Patologia Clínica pela Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (1984), especialização em Saúde Pública pela Escola Nacional de Saúde Pública (1978), especialização em Medicina do Trabalho pela Fundação Educacional Serra dos Órgãos (1979), especialização em Parasitologia pela Universidade Severino Sombra (1981), especialização em Didática do Ensino Superior pela Universidade Severino Sombra (1980), especialização em Imunopatologia pela UNIGRANRIO (1983), especialização em Microbiologia pela Universidade Severino Sombra (1982), especialização em Análises Clínicas pela Universidade Severino Sombra (1983), especialização em Patologia Clínica pela Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (1984), especialização em Patologia Animal pela Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (1984), aperfeiçoamento em Patologia Clínica pelo Instituto de Biologia do Exército (1978), mestrado em Patologia Clínica pela Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (1986), doutorado em Parasitologia pela Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro (1992). Atualmente, é professor titular da disciplina de Microbiologia no curso de Medicina da FAMESC. Professor titular de Clínica Médica no curso de Fisioterapia, Microbiologia no curso de Enfermagem, Introdução à Semiologia

Médica e Análises Clínicas do curso de Farmácia do Centro Universitário UNIA-BEU. Coordenador do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos - FAMESC. Tem experiência na área de Microbiologia, Parasitologia, Imunologia, Patologia Clínica, Clínica Médica, Infectologia, Saúde Pública e Diagnóstico Laboratorial. Coordenador e docente dos cursos de mestrado e doutorado em Ciências Biológicas com ênfase em Doenças Parasitárias da Universidad Autónoma de Asunción, Paraguay. Membro titular da Academia Brasileira de Medicina Militar. E-mail: antonionorberg@gmail.com.

Bianca Magnelli Mangiavacchi

Doutora (2016) e mestra (2009) em Biotecnologia e Biotecnologia pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro (UENF). Possui Graduação em Complementação pedagógica com habilitação em Biologia pelo Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Espírito Santo (2016). Graduada em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro (UENF) (2006). E-mail: bmagnelli@gmail.com.

Carlos Henrique Medeiros de Souza

Professor Associado da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro (UENF). Coordenador da Pós-graduação (Mestrado e Doutorado) Interdisciplinar em Cognição e Linguagem (PGCL/UENF) desde março de 2008. Pós-doutorado em Sociologia Política - PPSP/UENF. Doutorado em Comunicação e Cultura (UFRJ). Mestrado em Educação, pós-graduação em gerência de informática e pós-graduação em produção de software (UFJF). Bacharel em Direito, Licenciado em Pedagogia (UNISA) e Bacharel em Informática (CES/JF). Ex-diretor da Rede Folkcom, Avaliador de cursos do Conselho Estadual de Educação (CEE/RJ). Avaliador de cursos e institucional do INEP/MEC desde 2004. Avaliador Ad hoc CNPq. Atuou como Diretor Acadêmico em Universidade Privada. Tem experiência nas áreas da Educação (Gestão, Política Educacional, Pesquisa Educacional e Tecnologias da Informação e da Comunicação, EAD), Ciência Jurídica (Lógica Jurídica, Metodologia da Pesquisa, Direito Informático e Crimes Virtuais), Administração (SiG/Gestão de Processos/Gestão da Informação, Logística, Marketing e Gestão Empresarial), Inteligência Coletiva, entre outras. Autor de vários livros e artigos científicos nas áreas de TICs, Educação e Ciberespaço e interdisciplinaridade. E-mail: chmsouza@gmail.com.

Carmen Cardilo Lima

Graduada em Enfermagem pela Universidade Federal de Viçosa - UFV, Especialização em Gestão Educacional e Práticas Pedagógicas pela Faculdade Metropolitana São Carlos - FAMESC. Atualmente é mestranda em Medicina e Biomedicina pelo Instituto de Ensino e Pesquisa da Santa Casa de Belo Horizonte - IEP Santa Casa/BH. Atua como Coordenadora Enfermeira do Laboratório de Habilidades e Simulação em Saúde da Universidade Iguazu - UNIG, Professora do curso de graduação em Medicina da Universidade Iguazu - UNIG e Professora do curso de graduação em Medicina e Enfermagem da Faculdade Metropolitana São Carlos - FAMESC. E-mail: carmem_cardilo@hotmail.com.

Cidllan Silveira Gomes Faial

Doutorando em Ciências do Cuidado em Saúde - PACCS/EEAAC/UFF (2017-atuando); Mestrado em Engenharia Biomédica - área de Bioengenharia - IP&D/UNIVAP (2006); Licenciatura Plena em Educação Física com dignidade acadêmica *Cum Laude* pela UFRJ (1991). Professor de Educação Física (EBTT) do IFF Campus Bom Jesus do Itabapoana (2009 - atuando); Professor de Educação Física DOC-I do Estado do Rio de Janeiro (1998-2009). Coordenador de Educação Física do Campus Bom Jesus do Itabapoana de 2009 a 04/2014; Coordenador de projetos culturais do *campus* na área de Dança e Capoeira em parceria com o Laboratório de Imagem e Criação em Dança EEFD/UFRJ, de 2009 até a presente data, sendo esta parceria o embrião para assinatura do Termo Aditivo IFF-UFRJ com os objetivos específicos previstos no Convênio Interinstitucional do Fórum Interuniversitário de Cultura do Rio de Janeiro - FIC/RJ. E-mail: cidllan@gmail.com.

Claudia Caixeta Franco Andrade Coléte

Possui graduação em Ciências Biológicas, com ênfase em Biotecnologia, pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro (2004), mestrado em Ecologia e Recursos Naturais pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro (2006) e Doutorado em Ciências Biológicas, com ênfase em Genética, pela Universidade de São Paulo (2014). Atua como docente na Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC) nos cursos de Medicina e Enfermagem. Membro do Comitê de Ética em Pesquisa da FAMESC. Atuou como docente da disciplina Bioé-

tica no Mestrado Profissionalizantes em “Pesquisa Operacional e Inteligência Computacional” na Universidade Cândido Mendes em Campos - RJ. Atua como docente na Unifaminas-Muriaé no curso de Medicina. Tem experiência na área de Biologia Molecular, principalmente em Marcadores genéticos, atuando predominantemente nos seguintes temas: Uso de marcadores moleculares, DNA mitocondrial, DNA microsatélites, variabilidade genética, genética populacional, diagnóstico molecular, identificação humana e genética da conservação. Além disso, atua como tutora das disciplinas Biologia Molecular, Educação Ambiental, Microbiologia, População Comunalidade e Conservação, Instrumentação para o ensino de Ciências, Diversidade dos Seres Vivos, e Evolução para o curso de Licenciatura em Biologia do CEDERJ (2006-2009; 2015 - atual). E-mail: claudiacfa@yahoo.com.br.

David Medeiros de Matos

Médico pela Universidade Iguazu – Itaperuna/RJ e Assessor Técnico da Comissão Municipal de Controle para o enfrentamento da COVID-19 da Secretaria Municipal de Saúde de Bom Jesus do Itabapoana-RJ. E-mail: david.mooc@hotmail.com.

Edyala Oliveira Brandão Veiga

Mestra em Cognição e Linguagem pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro – UENF. Especialista em Gestão Educacional e Práticas Pedagógicas pela Faculdade Metropolitana São Carlos – FAMESC. Graduada em Ciência e Tecnologia de Alimentos pelo Instituto Federal Fluminense – IFF e em Tecnologia em Gestão de Recursos Humanos pela FAMESC. Atualmente, é Assessora Acadêmica da FAMESC e Professora do curso Técnico em Enfermagem Prisma.

Estela Tebaldi Batista de Almeida

Possui graduação em Medicina pela Faculdade Brasileira UNIVIX (2011). Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva, pela Universidade Paulista de Medicina (UNIFESP). Atua como docente na Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC) e na Faculdade Uniredutor. E-mail: estelatebaldi@gmail.com.

Fernanda Castro Manhães

Pós-doutorado em Cognição e Linguagem pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro – UENF. Doutora em Ciências da Educação pela Universidade Autônoma de Assunção – UAA (Revalidação UFAL). Mestre em Cognição e Linguagem pela UENF. Possui licenciatura em Pedagogia e licenciatura em Educação Física. Atualmente, é Diretora Acadêmica da Faculdade Metropolitana São Carlos – FAMESC, unidade de Bom Jesus do Itabapoana. Desenvolve pesquisas nas áreas de Envelhecimento Humano, Educação Básica, Ensino Superior e Práticas Educativas. Editora-chefe da Revista Científica Interdisciplinar Linkscienceplace – ISSN: 2358-8411. Avaliadora Institucional de Cursos de Graduação INEP/MEC. E-mail: castromanhaes@gmail.com.

Fernanda Santos Curcio

Doutora (2020) e mestra (2016) em Memória Social pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Graduada em Serviço Social pela Universidade Federal Fluminense (UFF) (2013). E-mail: fernandasantoscurcio@gmail.com.

Gersana Tatagiba Rodrigues Zambrotti

Graduada em Medicina pela Universidade Iguazu e em Nutrição pela Universidade Gama Filho. Especialização lato sensu em Nutrição Clínica pela Universidade Gama Filho (1996), Nutrição em Saúde pela Universidade Federal de Viçosa (2002), Nutrição Clínica e Estética pelo Instituto de Pesquisas Ensino e Gestão em Saúde/ Faculdade Monteiro Lobato (2013), Programa de Saúde da Família pela Universidade Iguazu (2018). E-mail: gersanatatagiba@gmail.com.

Jaylla Fernanda Ferreira Oliveira Raeli

Especialização em pós-graduação lato sensu em Programa de Saúde da Família pela Universidade Iguazu. Graduação em Medicina pela Universidade Iguazu (2018). Mestre em Terapia Intensiva pela Sobrati - SP (2012). Especialização em Fisioterapia em Traumatologia e Ortopedia pela Universidade Estácio de Sá (2007). Pós-graduação lato sensu em Fisioterapia Pediátrica pela Universidade

Castelo Branco - RJ (2005). Especialização em Docência no Ensino Superior pela FSJ (2004). Graduação em Fisioterapia pela Universidade Iguazu (2002). E-mail: jaylla_raeli@hotmail.com.

Laila Caraline de Almeida Coelho

Possui graduação em Medicina pela Universidade Iguazu (2012). Possui pós-graduação em Clínica Neurológica pela Universidade Federal de Juiz de Fora (2014). Atualmente é professora de Neurologia no curso de Medicina na Universidade Iguazu - CAMPUS V, Semiologia Médica e Neurologia no curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos - Bom Jesus do Itabapoana. Mestranda em Medicina pela Santa Casa de Belo Horizonte. E-mail: laila_caraline@hotmail.com.

Leandro de Oliveira Santos

Possui graduação em Biomedicina pela Universidade Severino Sombra - Vasouras/RJ (2009), mestrado (2012) e doutorado (2017) em Ciências Biológicas (Biofísica) pelo Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (IBCCF) na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e especialização em Biologia Forense pela Universidade Castelo Branco/Bioforense (2014). Pós-doutorado (2018) no Laboratório de Biologia Molecular de Vírus, sob supervisão da Dra. Clarissa Damaso e pelo Laboratoire de Pharmacologie Cellulaire - Institut des Biomolécules Max Mousseron, Faculté de Pharmacie, Université de Montpellier, França (2019), sob supervisão do Dr. Nicolas Floquet. Possui experiência nas áreas de biologia computacional (bioinformática), em análises de genética, genômica, filogenia, filogenômica, metagenômica, transcriptômica, genômica comparativa, montagem e anotação de genomas, sequenciamento SANGER e NGS, modelagem e dinâmica molecular, bem como, biologia molecular de humanos e microrganismos, genética básica e forense e análises clínicas. E-mail: leandrobiomed@gmail.com.

Ligia Cordeiro Matos Faial

Possui graduação em Medicina pela Universidade Severino Sombra (2005), Residência em Clínica Médica no Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro (2008), em Hematologia e Hemoterapia (2010) e Transplante de Medula Óssea no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/UFRJ (2011). Membro

da Sociedade Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em Transplante de medula óssea, Hematologia, Hemoterapia e Clínica Médica. Doutora em Ciências do Cuidado em Saúde pela Universidade Federal Fluminense. Mestre em Ensino na Saúde: Formação Docente Interdisciplinar para o SUS, pela Universidade Federal Fluminense. Aluna do grupo de estudo Filosofia, Saúde e Educação Humanizada (EE-AAC/UFF) - Professoras Doutoras Rose Mary Costa Rosa Andrade Silva e Eliane Ramos Pereira. Técnica administrativa do Instituto Federal Fluminense Campus Bom Jesus do Itabapoana, cargo médica. Membro da equipe de coordenação do curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos, Bom Jesus do Itabapoana - RJ, onde atua também como docente na área de anatomia e semiologia médica. E-mail: licordeiromatos@yahoo.com.br

Livia Mattos Martins

Graduada em Ciências Biológicas pela Universidade Federal do Espírito Santo (2006). Possui mestrado (2009) e doutorado (2015) em Biociências e Biotecnologia pela Universidade Estadual do Norte Fluminense (UENF). Fez parte do seu Doutorado no Núcleo de Parasitologia Molecular do Laboratório de Doenças Parasitárias do National Institutes of Allergy and Infectious disease (NIAID), do National Institutes of Health (NIH), USA. E-mail: liviammartins@gmail.com.

Lucas Capita Quarto

Mestrando no Programa de Pós-Graduação em Cognição e Linguagem pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro - UENF. Especialista em Docência do Ensino Superior e MBA em Segurança do Trabalho e Gestão Ambiental pela Faculdade Venda Nova do Imigrante. Neuropsicopedagogo Clínico/Institucional e Engenheiro de Produção pela Universidade Iguazu - Campus V. Atua na Comissão Científica do Congresso Online Internacional de Educação. Referee do Encontro Nacional de Engenharia de Produção - ENEGEP. Avaliador nos periódicos Revista Mundi Engenharia, Tecnologia e Gestão (ISSN: 2525-4782), Colloquium Exactarum (ISSN: 2178-8332) e Texto Livre: Linguagem e Tecnologia (1983-3652). E-mail: lcapitaiv@gmail.com.

Lucas da Silva Almeida Xavier

Graduando em Medicina pela Universidade Iguazu – Campus V. Secretário da Liga Acadêmica de Neurologia da Universidade Iguazu – Campus V. Integrante da Liga Acadêmica de Neurointensivismo da Universidade Iguazu – Campus V. Estagiário na UTI Neurovascular do Hospital São José do Avaí. – Itaperuna - RJ. Estagiário na Unidade de PA – COVID-19 em Bom Jesus do Itabapoana - RJ. E-mail: lucas_almeidaxavier@hotmail.com.

Luciana de Oliveira Fumian Brasil

Possui graduação em Farmácia pela Universidade Nova Iguazu (2007), Mestrado em Saúde da Família pela Universidade Estácio de Sá (UNESA), Especialização em Farmacologia Clínica pelo Instituto Ethos Farma - ES e Especialização em Saúde da Família pela Faculdade Redentor - RJ. Tem ampla experiência na área de Farmácia Hospitalar, Gestão e Clínica. Exerce função de Farmacêutica no Serviço de Home Care Home Star. Docente na Universidade Iguazu - RJ e da Faculdade Metropolitana São Carlos - RJ. Atuou como coordenadora dos cursos de Pós-Graduação (Lato Sensu) em Assistência Farmacêutica e Farmácia Hospitalar da Faculdade Redentor - RJ. E-mail: lucianafumian@gmail.com.

Maria de Lourdes Ferreira Medeiros de Matos

Graduada em Psicologia pela Universidade Estácio de Sá, Mestrado em Cognição e Linguagem pela Universidade Estadual do Norte Fluminense - UENF, Mestrado profissionalizante em Terapia Intensiva, pela Sociedade Brasileira de Terapia Intensiva, Especializações em: Psicologia Hospitalar e da Saúde em nível de Pós-Graduação Lato Sensu pela Faculdade Única de Ipatinga, Psicologia Comportamental e Cognitiva - Faculdade Futura, Saúde Coletiva - Instituto Superior de Ensino CENSA; Geriatria e Gerontologia Interdisciplinar - Faculdade de Medicina de Campos - RJ e Psicopedagogia Clínica e Institucional - Universidade Salgado de Oliveira. Atuação em Psicologia Hospitalar no Hospital São Vicente de Paulo na equipe de enfrentamento à COVID-19, Psicologia Clínica na Policlínica Bom-Jesuense e Professora universitária na FAMESC - Faculdade Metropolitana São Carlos. E-mail: mlourdes.psi2@gmail.com.

Milena de Souza Furtado Ávila

Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal de Juiz de Fora (2011). Especialização em Dermatologia pelo IPEMED-RJ. Atualmente é médica clínico geral da Prefeitura Municipal de Bom Jesus do Itabapoana e professora da Faculdade Metropolitana São Carlos. Tem experiência na área de Medicina com ênfase em Dermatologia e Medicina de Família e Comunidade. E-mail: milenaavila.medica@gmail.com.

Nadir Francisca Sant'Anna

Graduada em Licenciatura em Ciências com Habilitação em Biologia pela Universidade Gama Filho, Especialista em Educação Especial pela Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Mestre em Histologia e Embriologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro, Doutora em Ciências, com ênfase na área de Biologia Celular, pelo Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Pós-doutorado em Ciências e Tecnologias da Inclusão pela UFF, Professora da Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro 1997-2017. Coordenadora da disciplina Embriologia dos cursos de Bacharelado e Licenciatura em Biologia do Centro de Biociências e Biotecnologia (1997-2017), Coordenadora de Extensão do Centro de Biociências e Biotecnologia da UENF (2012-2015). Professora da Disciplina Histologia, Embriologia e Biologia Celular e Parasitologia no curso de Bacharelado em Biologia da UENF (1997-2017), Professora de Histologia do Curso de Bacharelado em Medicina da FAMESC-BJI (2016 - atuando). Professora do Curso de Pós-graduação em Biociências e Biotecnologia da UENF de 1997-2012. Professora da Pós-Graduação em Cognição e Linguagem do CCH-UENF desde 2013 (atuando). Responsável pela Oficina Pedagógica de Tecnologias Assistivas da UENF (2009-2016). Bióloga Pesquisadora da Campanha Nacional de Combate ao Câncer, no Hospital de Oncologia (1987-1991), Professora da disciplina de Histologia na Sociedade Pestalozzi do Estado do Rio de Janeiro (1992), Professora de Biologia Celular e Histologia do Instituto de Ciência e Tecnologia Maria Thereza (1993-1994), Responsável pelo Laboratório de Fertilização Assistida da Clínica Maurity Santos no Hospital da Gamboa da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro (1993-1994), Professora da Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia da PUC-RJ (1994). E-mail: nadirsantanna@yahoo.com.br.

Paula Magnelli Mangiavacchi

Bacharel em Ciências Biológicas, com ênfase em Biologia Celular, pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro - UENF (2012). Mestra (2014) e Doutora (2018) em Ciência Animal, com ênfase em Produção e Reprodução Animal, pela Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro - UENF. Licenciada em Biologia através da Complementação Pedagógica em Biologia pelo Instituto Federal do Espírito Santo, IFES - ES (2018). Especialização em Gestão Educacional e Práticas Pedagógicas, pela Faculdade Metropolitana São Carlos, FAMESC - RJ (2018). Atua como Tutora Presencial do curso de Licenciatura em Biologia no CEDERJ, nas disciplinas de Botânica I, Introdução à Zoologia, Dinâmica da Terra (2017 - atual) e Biologia Molecular (2019 - atual). Atualmente, realiza pós-doutorado no Laboratório de Reprodução e Melhoramento Genético Animal, no projeto de pesquisa de transgenia animal. Tem experiência e atua nas áreas de Epigenética, Metilação do DNA, Imprinting Genômico, Tecnologias de Reprodução Assistida (ARTs), Cultivo Celular e Transgenia Animal. E-mail: paula_magnelli@yahoo.com.br.

Paulo Cesar Ribeiro

Possui graduação em Odontologia pela Universidade Iguazu, Especialização em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial pela UNIGRANRIO, Especialização em Implantodontia pela Odontoclínica Militar do Exército em 2014, Habilitação em Analgesia Inalatória, sedação consciente pelo Óxido Nitroso. Foi coordenador de Saúde Bucal da Secretaria de Saúde do Município de Nova Iguazu em 2012. Possui mestrado em Ciências Biológicas (Doenças Parasitárias) pela Universidade Iguazu (1999). Atualmente é Coordenador e professor de graduação da Universidade Iguazu e docente pesquisador da Universidade Iguazu. Tem experiência na área de Odontologia, com ênfase em Cirurgia Bucomaxilofacial, atuando principalmente nos seguintes temas: HIV+, leishmaniose, *Candida albicans*, HIV e consequências. E-mail: ribeiroribeiro@uol.com.br.

Paulo Roberto Blanco Moreira Norberg

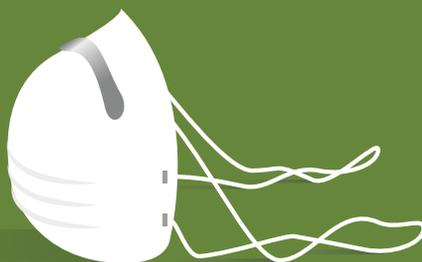
Graduado em Relações Internacionais. Mestre em Direito Internacional. Doutor em Direito Internacional. Tem experiência em Direito Indígena, Direito Internacional e Direitos Humanos. E-mail: paulonorberg@gmail.com.

Tauã Lima Verdan Rangel

Doutor (2018) e Mestre (2015) em Ciências Jurídicas e Sociais pela Universidade Federal Fluminense. Especialista Lato Sensu em Gestão Educacional e Práticas Pedagógicas pela Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC) (2018). Especialista Lato Sensu em Direito Administrativo pela Faculdade de Venda Nova do Imigrante (FAVENI)/Instituto Alfa (2018). Especialista Lato Sensu em Direito Ambiental pela Faculdade de Venda Nova do Imigrante (FAVENI)/Instituto Alfa (2018). Especialista Lato Sensu em Direito de Família pela Faculdade de Venda Nova do Imigrante (FAVENI)/Instituto Alfa (2018). Especialista Lato Sensu em Práticas Processuais Civil, Penal e Trabalhista pelo Centro Universitário São Camilo - ES (2015). E-mail: taua_verdan2@hotmail.com.

Thaís Rigueti Brasil Borges

Doutora (2017) e mestra (2013) em Biociências e Biotecnologia com ênfase em Biologia celular, atuando em linhas de pesquisa na área de imunologia de doenças infecciosas, parasitárias e câncer na Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro - UENF. Graduação em Ciências Biológicas pela UENF (bacharelado) e UNIMES (licenciatura). Atualmente, é docente de Imunologia no curso de Medicina da Faculdade Metropolitana São Carlos (FAMESC) e de Comunicação Técnica e Científica no curso de Ciências Biológicas da UENF. Tem experiência em metodologias ativas para o ensino de ciências e divulgação científica através das mídias sociais, sendo autora da página @expresso_ciencia. E-mail: thaisrigueti@gmail.com.



COVID-19: Saúde e Interdisciplinaridade é um livro com o objetivo de repensar a evolução sobre dados da pandemia, fazendo uma interlocução sobre a teoria das relações entre os sujeitos na perspectiva da saúde e das áreas afins. Nesse sentido, a obra em destaque reúne elementos teóricos sobre a influência da saúde e profissionais em torno do conhecimento científico baseado em evidências, assim como destaca sua articulação frente aos desafios interpostos considerando a pluralidade na perspectiva interdisciplinar.

A atualização dos profissionais de saúde é a única opção que temos neste momento crítico que o mundo e o Brasil em particular atravessam. Nossa proposta é que só conhecendo o vírus, seus mecanismos de prevenção, transmissão, tempo de sobrevivência, desenvolvimento, a reação do organismo à doença e os medicamentos mais e menos eficazes, em diferentes fases da COVID-19, o número de mortos pode diminuir. Atualize-se e salve vidas!

Os organizadores



encontrografia

encontrografia.com
www.facebook.com/Encontrografia-Editora
www.instagram.com/encontrografiaeditora
www.twitter.com/encontrografia