

Fernanda Barbisan  
Ivana Beatrice Mânica da Cruz  
(Organizadoras)

# COVID-19

## A PANDEMIA DO SÉCULO

Evidências científicas relacionadas aos  
aspectos evolutivos, moleculares e patológicos

Fernanda Barbisan  
Ivana Beatrice Mânica da Cruz  
(Organizadoras)

# **COVID-19**

# **A PANDEMIA**

# **DO SÉCULO**

**Evidências científicas relacionadas aos  
aspectos evolutivos, moleculares e patológicos**

Editora Itacaiúnas  
Ananindeua – PA  
2021

©2021 por Fernanda Barbisan e Ivana Beatrice Mânica da Cruz (Organizadoras)  
*Todos os direitos reservados.*

1ª edição

#### **Conselho editorial / Colaboradores**

Márcia Aparecida da Silva Pimentel – Universidade Federal do Pará, Brasil  
José Antônio Herrera – Universidade Federal do Pará, Brasil  
Márcio Júnior Benassuly Barros – Universidade Federal do Oeste do Pará, Brasil  
Miguel Rodrigues Netto – Universidade do Estado de Mato Grosso, Brasil  
Wildoberto Batista Gurgel – Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Brasil  
André Luiz de Oliveira Brum – Universidade Federal de Rondônia, Brasil  
Mário Silva Uacane – Universidade Licungo, Moçambique  
Francisco da Silva Costa – Universidade do Minho, Portugal  
Ofélia Pérez Montero - Universidad de Oriente – Santiago de Cuba, Cuba

Editora-chefe: Viviane Corrêa Santos – Universidade do Estado do Pará, Brasil  
Editor e web designer: Walter Luiz Jardim Rodrigues – Editora Itacaiúnas, Brasil  
Editor e diagramador: Deivid Edson Corrêa Barbosa - Editora Itacaiúnas, Brasil

Editoração eletrônica/ diagramação: Walter Rodrigues

Projeto de capa: Walter Rodrigues

Bibliotecário: Odilio Hilario Moreira Junior - CRB-8/9949

#### **Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD**

C873	COVID-19 a pandemia do século [recurso eletrônico]: evidências científicas relacionadas aos aspectos evolutivos, moleculares e patológicos / Vários autores ; organizado por Fernanda Barbisan, Ivana Beatrice Mânica da Cruz. - Ananindeua : Editora Itacaiúnas, 2021. 206 p. : il. : PDF ; 4 MB.  Inclui bibliografia e índice. ISBN: 978-65-89910-47-3 (Ebook) DOI: 10.36599/itac-cpseca  1. COVID-19. 2. Pandemia. 3. SARS-CoV-2. 4. Patologia. 5. Sequela. I. Barbisan, Fernanda. II. Cruz, Ivana Beatrice Mânica da. III. Título.	
2021-3782		CDD 616 CDU 616

**Elaborado por Odilio Hilario Moreira Junior - CRB-8/9949**

#### **Índice para catálogo sistemático:**

1. Patologia 616
2. Patologia 616

---

O conteúdo desta obra, inclusive sua revisão ortográfica e gramatical, bem como os dados apresentados, é de responsabilidade de seus participantes, detentores dos Direitos Autorais.

Esta obra foi publicada pela **Editora Itacaiúnas** em outubro de 2021.

## APRESENTAÇÃO

Prezados (as) leitores (as)

É com satisfação que apresentamos este primeiro livro organizado pelos pesquisadores colaboradores do Portal Ciência & Consciência – cientistas a serviço da sociedade, uma plataforma virtual produzida de modo cooperativo, solidário e sem fins lucrativos com o objetivo sistematizar de modo crítico, acurado e obtido de fontes confiáveis o conhecimento científico produzido sobre temas de interesse a sociedade. Como não poderia ser diferente, este primeiro e-livro do Portal concentra sua atenção em estudos relacionados a Pandemia Covid-19 que foram intensamente produzidos nestes últimos meses.

Através da dedicação de milhares de profissionais da ciência, já é possível construirmos um panorama geral do agente patológico desta epidemia, o vírus SARS-CoV-2 e seu impacto epidemiológico e clínico. Parte destas informações é aqui apresentada sob a forma de capítulos complementares e que fornecem uma visão geral do impacto do vírus SARS-CoV-2 nos diferentes sistemas corporais, e potenciais sequelas associadas.

Este livro não foi escrito para pesquisadores especialistas, mas foi elaborado para facilitar o rápido acesso a informações científicas sobre a Pandemia COVID-19 e ao próprio vírus SARS-CoV-2 por profissionais da área da saúde, professores, comunicadores ou qualquer outra pessoa com interesse no tema, o livro na sua parte final disponibiliza um pequeno glossário que facilitará a leitura para quem não está familiarizado com alguns termos ou conceitos mais técnicos. O livro também conta com um glossário elaborado para você identificar mais rapidamente algum tema ou assunto do qual você tem maior interesse. Esperamos assim, atuarmos como “facilitadores” na transmissão e popularização do conhecimento científico. Por fim, nesta pequena apresentação da obra gostaríamos de salientar que a organização do livro pelo Portal foi somente possível graças a dedicação e desprendimento de todos os autores que realizaram levantamento bibliográfico, e sistematizaram a informação disponibilizada em cada capítulo. Acreditamos que esta atividade é estratégica e está comprometida com o objetivo maior da ciência, que é a de sempre auxiliar na melhoria da saúde e a qualidade de vida da população.

*Santa Maria, RS, julho, 2021*

*Fernanda Barbisan*

*Ivana Beatrice Mânica da Cruz*

# Sumário |

## **APRESENTAÇÃO**

Fernanda Barbisan e Ivana Beatrice Mânica da Cruz

## **CAPÍTULO 1 - ASPECTOS EVOLUTIVOS ENTRE OS VÍRUS E O SISTEMA IMUNE**

Ivana Beatrice Mânica da Cruz, Luiz Fernando Cuzzo Lemos e Fernanda Barbisan

## **CAPÍTULO 2 - EMERGÊNCIA E VIGILÂNCIA DO SARS-CoV-2**

Dayane Azevedo Padilha, Marcos André Schörner, Renato Simões Moreira, Jacqueline Graff Reis, Fernando Hartmann Barazzetti, Carolina Leite Martins, Henrique Borges da Silva Grisard, Julia Kinetz Wachter, Júlia Zanette Penso, Patricia Hermes Stoco, Maria Luiza Bazzo, Gislaïne Fongaro e Glauber Wagner

## **CAPÍTULO 3 - COVID-19 E DIABETES: UMA COMPLEXA RELAÇÃO MEDIADA PELA FUNÇÃO IMUNE**

Liege Camargo Alves Kurrle, Fernanda Barbisan, Matheus Marcon, Adriano Flesch Lenz e Ivana Beatrice Mânica da Cruz

## **CAPÍTULO 4 - O IMPACTO DA COVID-19 NO SISTEMA RESPIRATÓRIO**

Tanize Louize Milbradt, Augusto Yoshiro Ueno, Neida Luiza Kaspary Pellenz e Moisés Henrique Mastella

## **CAPÍTULO 5 - COVID-19 E SISTEMA CARDIOVASCULAR**

Joana Rosa Rodrigues, Wellington Claudino Ferreira e Jacqueline da Costa Escobar Piccoli

## **CAPÍTULO 6 - COVID-19 E TRANSTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS**

Daniel Augusto de Oliveira Nerys, Luiza Elizabete Braun, Ivo Emílio da Cruz Jung, Eduardo do Nascimento Andrade e Bárbara Osmarin Turra

## **CAPÍTULO 7 - COVID-19 E DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS**

Cibele Ferreira Teixeira, Danieli Monteiro Pillar, Raquel de Souza Praia e Verônica Farina Azzolin

## **CAPÍTULO 8 - COVID-19 E IMUNOSSUPRESSÃO**

Carolina Rodrigues de Freitas, Jaqueline Grejanim, Gustavo Cardenas Monteiro e Ivana Beatrice Mânica da Cruz

## **CAPÍTULO 9 - COVID-19: OLFATO, PALADAR, VISÃO E AUDIÇÃO**

Andressa Moura Hoppen, Kassem de Oliveira Hamad, Ivana Beatrice Mânica da Cruz e Charles Elias Assmann

## **CAPÍTULO 10 - COVID-19 E PELE**

Nathália Cardoso de Afonso Bonotto, Liana Pinheiro Santos Marques, Ednéa Aguiar Maia-Ribeiro, Neida L. K. Pellenz e Fernanda Barbisan

## **CAPÍTULO 11- COVID-19, GESTANTES E LACTENTES**

Eduarda Ruch, Gean Scherer da Silva, Júlia Diettrich Traesel e Isabel Roggia

## **CAPÍTULO 12 - IDOSOS E COVID-19**

Thamara Graziela Flores, Ana Cristina Gulart, Liege Camargo Alves Kurrle, Euler Esteves Ribeiro e Melissa Agostini Lampert

## **SOBRE OS AUTORES**

## **GLOSSÁRIO**

## **ÍNDICE REMISSIVO**

## CAPÍTULO 1 - ASPECTOS EVOLUTIVOS ENTRE OS VÍRUS E O SISTEMA IMUNE

Ivana Beatrice Mânica da Cruz<sup>1,2,3</sup>

Luiz Fernando Cuzzo Lemos<sup>3,4</sup>

Fernanda Barbisan<sup>1,2,3,5</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Biogenômica, Departamento de Morfologia-Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria-RS.

<sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Farmacologia-Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria-RS.

<sup>3</sup>Programa de Pós-Graduação em Gerontologia-Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria-RS.

<sup>4</sup>Núcleo de Implementação da Excelência Esportiva e Manutenção da Saúde (NIEEMS)- Universidade Federal de Santa Maria.

<sup>5</sup>Departamento de Patologia- Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria-RS.

**Resumo:** A Pandemia COVID-19 aguçou o interesse popular e a necessidade de estudos relacionados a biologia e evolução viral, ainda que vírus não sejam considerados um ser vivo propriamente dito. Este capítulo revisa os principais aspectos relacionados a evolução da diversidade viral, incluindo aqueles que são altamente infecciosos e aqueles que acabaram sendo incorporados nos genomas dos hospedeiros tornando-se segmentos endógenos retrovirais (ERVs) e que podem auxiliar na atividade antiviral contra diversos tipos de vírus patogênicos. Por fim, a revisão comenta o que hoje se sabe sobre os potenciais mecanismos de evasão do sistema imune humano que evoluíram e se fixaram no genoma do vírus SARS-CoV-2, e que aumentam o seu impacto. Este é o caso do atraso da produção de interferon (INF) pelas células citotóxicas NK via inibição da região promotora do gene *inf* por proteínas acessórias do coronavírus. Este atraso na indução da apoptose das células infectadas que é diretamente mediada pelo INF possibilita um aumento na sua carga viral. O outro mecanismo de evasão utilizado pelo SARS-CoV-2 ocorre via ação direta no inflamassoma induzindo a estados inflamatórios descontrolados conhecidos como “tempestade de citocinas”. Este segundo mecanismo associa-se a ocorrência de quadros clínicos mais graves e maior risco de morte, principalmente em indivíduos que apresentam estados inflamatórios crônicos, como ocorre geralmente em pessoas idosas, e morbidades como o diabetes mellitus, obesidade e doenças cardiovasculares.

**Palavras-chave:** Evolução, vírus, ciclo viral, SARS-CoV-2

### Introdução

Ao longo da evolução, todo e qualquer organismo vivo fixa características que propiciam a sua sobrevivência enquanto espécie. Se estes mecanismos falharem, a espécie estará fadada à extinção, como é bem conhecido e ilustrado pela história dos grandes répteis que viveram por um tempo relativamente longo neste planeta. Por este motivo, para compreendermos melhor o impacto do vírus SARS-CoV-2 no seu potencial de infecção e na nossa saúde, é importante fazermos algumas considerações sobre os mecanismos evolutivos



relacionados à evolução dos vírus em interação com o sistema imune. Para isto inicialmente faremos uma breve revisão da estrutura e funcionamento geral dos vírus.

Os vírus descobertos no final de 1800 logo passaram a ser reconhecidos como agentes causadores de doenças, como é o caso da influenza e da raiva. Não é à toa que “vírus” é uma palavra derivada do Latim que significa “veneno”. Entretanto, somente, muito tempo depois os cientistas conseguiram isolar e cultivar os vírus em condições laboratoriais controladas a fim de melhor estudá-los. Com base nestas investigações, considera-se que os vírus são agentes infecciosos (patológicos ou não) que podem ser até dez mil vezes menores do que a maioria das bactérias que conhecemos (LECOQ, 2001; PELLETT; MITRA; HOLLAND, 2014). Lembrando que bactérias têm células muito pequenas quando comparadas com as dos eucariotos. Os vírus são também considerados a estrutura biológica mais comum que existe na face da Terra. Até o presente momento já foi feita a identificação formal de 6.828 espécies de vírus indexadas pelo Comitê Internacional para a Taxonomia dos Vírus (LEFKOWITZ *et al.*, 2018; PELLETT; MITRA; HOLLAND, 2014).

Com base nas características estruturais e funcionais, a grande maioria dos cientistas não considera os vírus como um organismo vivo propriamente dito. Em geral, os vírus são considerados entidades híbridas que possuem propriedades presentes nos seres não-vivos e vivos, já que não são capazes de produzir sua própria energia, crescer e subsistir sem estar no interior da célula e do genoma de um hospedeiro. Assim, os vírus em geral são considerados “parasitas celulares” com genomas compostos ou por DNA ou RNA, com exceção dos vírus pertencentes à família Myoviridae que possui um genoma com os dois tipos de ácidos nucleicos (DNA e RNA). Em termos estruturais, este genoma viral está no interior de uma camada proteica que é conhecida como capsídeo. Alguns tipos de vírus também vão ter o seu capsídeo envolto por uma bicamada lipídica derivada da própria célula hospedeira com diversos tipos de glicoproteínas virais específicas (PELLETT; MITRA; HOLLAND, 2014).

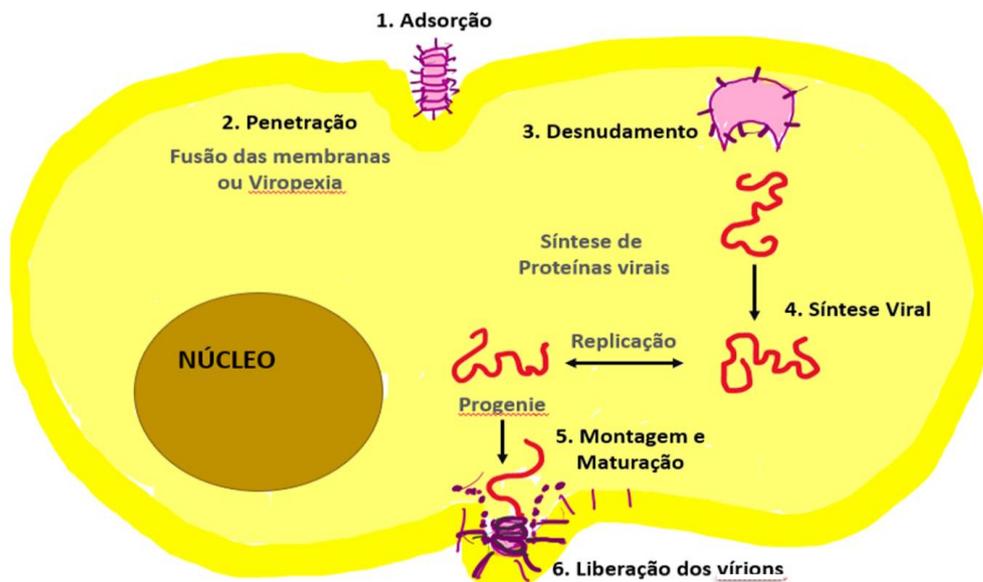
De acordo com diversas características virais como o genoma (DNA ou RNA), modo de replicação do material genético, transmissão, morfologia do envelope, parentesco sorológico, genoma, estrutura, sensibilidade a solventes orgânicos, sequência de nucleotídeos, parentesco antigênico o Comitê Internacional para a Taxonomia dos Vírus organiza os vírus em diversas classes taxonômicas. Entretanto, diferente da classificação das espécies de animais e plantas, a taxonomia dos vírus inicia em nível de Ordem, Família, Subfamília e Espécie (LEFKOWITZ *et al.*, 2018; PELLETT; MITRA; HOLLAND, 2014). Nestes termos, o vírus SARS-Cov-2 pertence à ordem Nidovirales, família Coronavirae, subfamília



Orthocoronavirinae, gênero Betacoronavírus que inclui a espécie SARS-CoV-2 que um RNA de fita simples do tipo infeccioso (ssRNA+), é pleomórfico, ou seja tem capacidade de alterar a sua forma de acordo com o seu ciclo evolutivo ou condições ambientais, envelopado, já que ao redor do capsídeo existe uma bicamada lipídica similar a membrana celular; com espículas proeminentes (plepômeros) espaçadas e constituídas por glicoproteínas e lipídios (SHAH *et al.*, 2020).

Para sobreviver e se perpetuar o vírus é capaz de se incorporar no DNA da célula hospedeira, induzir que a mesma produza os componentes que irão formar os novos capsídeos e também o RNA ou DNA viral (Figura 1). Quando ocorre esta síntese são produzidas partículas conhecidas como virions, que são a forma infecciosa do vírus. Ou seja, virions são o veículo para transmissão do genoma para a próxima célula ou organismo hospedeiro, onde sua desmontagem dá início ao próximo ciclo infeccioso. Dependendo do vírus e da complexidade do seu vírion, podem ser encontrados no interior do vírus constituintes adicionais como mRNAs e proteínas, e pequenas moléculas como é o caso das poliaminas transportados no espaço entre o capsídeo e o envelope. Embora muitas subestruturas presentes em um vírion possam se auto montar a partir de componentes purificados, virions são estruturas altamente organizadas cuja construção requer energia oriunda da célula hospedeira (PELLETT; MITRA; HOLLAND, 2014).

Os capsídeos (também chamados nucleocapsídeos) são um elemento viral estratégico na infecção de células hospedeiras. Geralmente possuem forma icosaédrica ou helicoidal. Formas icosaédricas produzem vírus que se assemelham a uma esfera, como é o caso do SARS-CoV-2, que será caracterizado com maior detalhe no próximo capítulo. Vírus com formato helicoidal possuem um capsídeo com uma cavidade central que faz com que se assemelhe a um tubo oco (SHAH *et al.*, 2020; PELLETT; MITRA; HOLLAND, 2014).



**Figura 1:** Principais fases do ciclo viral. (1) Adsorção: ligação de moléculas presentes na superfície viral com receptores específicos da membrana celular hospedeira. Nos vírus envelopados (que possuem uma bicamada lipídica envolta ao capsídeo) as estruturas de ligação geralmente têm uma forma similar a espinhos (espículas). Dependendo do vírus, a adsorção ocorre via receptores presentes na membrana das células, necessitando íons livres de magnésio e cálcio neste processo, uma vez que as proteínas apresentam cargas negativas (2) Penetração: pode ser feita por fusão do vírus com a membrana celular com a membrana do envelope viral permitindo o ingresso do vírus para o interior do citoplasma da célula. Também pode ocorrer por um processo denominado viropexia que ocorre via invaginação da membrana celular que permite o ingresso para o interior do citoplasma. Este processo é mediado por receptores e proteínas denominadas clatrininas. Os dois mecanismos são dependentes da temperatura em torno de 37°C; (3) Desnudamento: uma vez no interior da célula, o genoma viral vai ter que ficar exposto. Para isto o capsídeo é degradado pela presença de enzimas celulares existentes nos lisossomos; (4) Síntese viral: uma vez que o genoma viral seja exposto, o vírus será reproduzido formando os virions. A síntese vai compreender, não só a replicação do genoma viral mas também a formação de proteínas estruturais e não estruturais que envolvem processos transcrição (síntese de RNAs) e tradução (síntese de proteínas). Os vírus foram agrupados em sete classes de acordo com o tipo de síntese do seu genoma. Nas classes I, III, IV e IV o processo da síntese de um RNA mensageiro (mRNA) em proteína ocorrerá diretamente no citoplasma da célula hospedeira. O vírus SARS-CoV-2 pertence ao grupo IV. Entretanto, em todas as classes uma vez que o RNA mensageiro viral seja formado ele, ele consegue usar a maquinaria da síntese proteínas do retículo endoplasmático rugoso (RER) para sintetizar as suas proteínas virais. As proteínas estruturais do vírus são as primeiras a serem sintetizadas já que formaram a partícula viral (capsídeo). As proteínas não-estruturais que irão participar do processo de replicação viral são sintetizadas mais tardiamente. Na classe VI, onde estão incluídos os retrovírus, o RNA viral realiza uma transcrição reversa formando uma fita de DNA complementar pela ação da enzima transcriptase reversa; Montagem e maturação: o vírus agora é novamente estruturado através da agregação de proteínas que formarão o capsídeo. Este processo depende de enzimas virais e da célula hospedeira. Para isto tanto vírus de DNA quanto de RNA condensam estas moléculas; (6) Liberação: a saída do vírus do interior da célula pode ocorrer por lise celular (ciclo lítico), uma vez que a quantidade de vírus no interior da célula é tão grande que ela rebenta liberando os virions para infectar novas células. Geralmente vírus não envelopados possuem ciclo lítico. O vírus também pode ser liberado via brotamento, através da migração dos capsídeos, fusão com a face interna da membrana celular e saída.

Estas formas, é claro que variam amplamente em tamanho e complexidade, de acordo com a espécie de vírus. A sua capacidade de infecção advém da capacidade de ligarem-se a receptores de membrana específicos que são encontrados nas células hospedeiras. A interação do vírus com as células hospedeiras também é mediada por fatores como o pH, temperatura, estabilidade iônica, suscetibilidade do vírus a agentes físico-químicos, afinidade antigênica, tropismo, transmissão e patogenicidade (PELLETT; MITRA; HOLLAND, 2014).

O ciclo viral se constitui por todas as etapas que levam produção de novos vírus (Figura 1). Em geral são reconhecidas seis etapas: adsorção, penetração, desnudamento, síntese do genoma viral, maturação e montagem e liberação dos virions recém-formados para fora da célula hospedeira (PELLETT; MITRA; HOLLAND, 2014). É importante destacar que, para certos tipos de vírus, como é o caso do SAR-CoV-2, algumas enzimas são necessárias para que ocorra a replicação genômica. Portanto, estas enzimas estão presentes dentro do virions, como é o caso das RNA polimerases dependentes de RNA, mais conhecidas como RNA-transcriptases. Tais enzimas catalisam a síntese da próxima geração de RNAs do genoma viral (GRANDI; TRAMONTANO, 2018).



A partir desta caracterização podemos comentar com um pouco mais de profundidade os aspectos evolutivos entre os vírus e o sistema imune de organismos complexos, como é o caso dos seres humanos.

### **A diversidade e propriedades funcionais dos vírus**

Por serem compostos por um segmento pequeno de DNA ou RNA, os vírus apresentam altas taxas de mutação que permitem a eles um repertório maior de adaptação evolutiva relacionada e subsistência dentro dos organismos hospedeiros e a infecção de novas espécies, que se tornam assim novos-hospedeiros virais (PELLETT; MITRA; HOLLAND, 2014). Assim, estimativas indicam que, para cada célula que compõe organismos unicelulares e multicelulares presentes no nosso planeta, existem aproximadamente 10 vírus! Este cálculo nos dá uma ideia do que os vírus representam para os seres vivos que evoluíram na Terra. Cientistas estimam que 320 espécies de vírus infectam mamíferos, e 250 o ser humano. Entre estas espécies infectantes de seres humanos, 214 são considerados vírus de RNA humano-infecciosos e 9 são retrovírus (LEFKOWITZ *et al.*, 2018).

Em termos epidemiológicos, os vírus são considerados como grandes ameaças a saúde humana, fato inegável e reforçado pela ocorrência da Pandemia Covid-19 que assola o mundo desde o início de 2020. Mas esta Pandemia está longe de ser uma exceção na história da humanidade. Existe uma abundância de relatos pregressos de infecções virais na civilização humana. Entre os casos mais recentes destaca-se a gripe espanhola de 1918 que ceifou mais de 50 milhões de vidas, número maior que o de pessoas que morreram durante a Primeira Guerra Mundial. Outras duas epidemias que ocorreram no final do século XX, quando sistemas de vigilância e capacidade laboratorial estavam em vigor para monitorá-los podem ser também elencadas: a gripe asiática, que ocorreu em 1957 e a gripe de Hong Kong 1968. Mesmo apresentando taxa de letalidade menor que a gripe espanhola, cada uma destas gripes causou cerca de 2 milhões de mortes (AKIN; GÖZEL, 2020). Ainda, não se pode esquecer que a emergência da síndrome da deficiência adquirida (AIDs) no início dos anos 80 do século passado também foi desencadeada por um retrovírus (HIV-1) (BADARINARAYAN *et al.*, 2020).

O constante aparecimento de infecções virais que afetam comunidades, ou mesmo países é fruto da existência de cerca de 21 famílias de vírus que incluem espécies capazes de provocar doenças nos seres humanos. Muitas destas espécies virais pertencentes a uma mesma família podem ser responsáveis pelo desencadeamento de diferentes tipos de doenças. Este é o caso dos vírus da família Herpesviridae que agrega 130 diferentes tipos de vírus, incluindo



aqueles que causam a citomegalovirose, catapora, herpes zoster, herpes simples, mononucleose e o sarcoma de Kaposi. Para a sua classificação, o Comitê Internacional para a Taxonomia dos Vírus, agrupa inicialmente os vírus que apresentam um genoma constituído de RNA e os que possuem um DNA como genoma (LEFKOWITZ *et al.*, 2018; PELLETT; MITRA; HOLLAND, 2014).

Entretanto, além de existirem estes vírus infecciosos, que são considerados “predadores celulares” presentes em todas as espécies vivas do Planeta, desde bactérias até seres humanos, como é o caso do SARS-CoV-2, os vírus também podem apresentar outras propriedades relacionadas a estas espécies. Investigações indicam que, os vírus podem servir como facilitadores do aumento da diversidade genética das espécies, e assim contribuir para a sobrevivência das mesmas. Vírus também podem ter propriedades antivirais, o que inicialmente pode parecer uma contradição. Como a ação de um vírus como estratégia protetora contra a infecção do organismo por outros vírus é interessante e tem sido inclusive utilizada para o desenvolvimento de novos fármacos antivirais, aqui concentraremos nossa atenção sobre a evolução da propriedade antiviral de certos componentes virais (GRANDI; TRAMONTANO, 2018).

### **Mecanismos de controle antiviral pelo sistema imune e o possível papel dos vírus como agentes antivirais**

O sistema imune é representado por estruturas e processos metabólicos que têm como função principal proteger o organismo contra invasão de patógenos e auxiliar na regeneração ou cicatrização quando ocorre algum tipo de lesão física, podendo ser subdividido em dois componentes: o sistema imune inato e o sistema imune adquirido. O sistema imune inato é evolutivamente mais primitivo, e está presente praticamente em todas as espécies multicelulares. É responsável pelo desencadeamento de respostas imunes não específicas, sendo a primeira linha de defesa corporal contra a invasão patogênica. Por ser generalista, este componente não tem a capacidade de criar memória imunológica contra patógenos específicos (MCCOMB *et al.*, 2019).

O outro componente mais sofisticado é o sistema imune adquirido, no qual a defesa contra patógenos será feita via produção de moléculas específicas denominadas antígenos. Na primeira vez que ocorre exposição a um determinado microrganismo, desencadeia-se a produção da memória imunológica que identifica rapidamente se o corpo entrou novamente em contato com o agente invasor específico. A rápida produção de anticorpos contra os antígenos específicos, garante assim uma maior eficiência no controle da doença.



Tecnicamente a base para o desenvolvimento de imunizantes está diretamente associado ao sistema imune adquirido. Tanto o sistema imune inato quanto o adquirido, para funcionarem precisam ter a capacidade de reconhecer moléculas externas das moléculas que são próprias do organismo (MCCOMB *et al.*, 2019).

Como a imunidade inata é a primeira e mais antiga linha de defesas contra infecções microbianas, a mesma atua através de uma rede complexa de eventos que evolutivamente é conservada em todo o reino animal. Quando um agente infeccioso supera as barreiras físicas do organismo, a presença de PAMPs (Padrões Moleculares Associados a Patógenos), sejam lipídios, proteínas, glicanos e ácidos nucleicos permite seu reconhecimento imediato por sensores de imunidade inata. Estes sensores são denominados receptores de padrões de reconhecimento (PRRs) que são fundamentais na defesa contra infecções virais e também quando ocorrem lesões físicas no organismo. Nos vertebrados, os PRRs são agrupados em cinco classes de receptores que estão localizados ou na membrana das células ou no seu citosol. Entre estas classes estão os chamados receptores Toll like (TLRs) que detectam PAMPs presentes na superfície das células. Os demais receptores (Lectinas Tipo C, Receptores Varredores e Receptores a N-Formil- Met-Leu-Phe) reconhecem PAMPs presentes no meio intracelular. Os diferentes membros da família TLR desempenham papéis importantes no reconhecimento de componentes microbianos específicos derivados de organismos patogênicos, incluindo bactérias, fungos, protozoários e os vírus. Os TLRs compreendem uma família com 12 tipos de receptores, destes o TLR3 tem a capacidade de identificar RNA virais (MCCOMB *et al.*, 2019; CARTY; GUY; BOWIE, 2021).

Basicamente o sistema imune inato responde a uma infecção através de dois mecanismos: ativação da resposta inflamatória e defesa antiviral. A inflamação é desencadeada na presença de qualquer microrganismo ou lesão com o objetivo de auxiliar o corpo a retornar a sua homeostase. Já a defesa antiviral está diretamente relacionada com a destruição dos vírus, inicialmente mediada pelas células natural-killers (NK). Vale lembrar que as células NK são um tipo especial de linfócito citotóxico que tem a capacidade de induzir a morte por apoptose de células infectadas por vírus. Entretanto, esta ativação não ocorre via um antígeno específico, sendo, portanto, uma resposta imune inespecífica. Aqui é importante destacar que as células NK apresentam múltiplos mecanismos capazes de induzir células infectadas por vírus a se matarem via apoptose. Células saudáveis inibem a ativação das células NK principalmente via expressão de proteínas do complexo maior de histocompatibilidade de Classe I (MHC-1). Proteínas do MHC são encontradas na membrana celular da grande maioria das células de animais vertebrados. Quando uma célula é infectada por um vírus, a quantidade de MHC-I



diminui. Esta diminuição atrai as células NK até a célula infectada ligando-se a ela via ativador B7. Se nessa ligação não seja identificado MHC que esteja expressando um antígeno do próprio corpo, a NK matar esta célula evitando assim maior propagação viral. A indução da apoptose ocorre via ligação das NKs com receptores de superfície presentes nas células infectadas. A morte também pode ser induzida pela injeção de enzimas proteolíticas (granzimas e perforinas). Em ambas as situações a rota das caspases é ativada induzindo assim a apoptose celular (MCCOMB *et al.*, 2019; CARTY; GUY; BOWIE, 2021).

Em termos evolutivos, muitos vírus desenvolveram estratégias para escapar dos efeitos das células NK. A literatura discutida nesta revisão mostra que vírus oriundos de nove famílias diferentes podem infectar células NK, e assim diminuindo a eficiência da resposta inata antiviral. Uma destas estratégias ocorre pela infecção direta de células NK pelo vírus. Esta estratégia é utilizada por diversos tipos de vírus incluindo o Vírus da imunodeficiência humana 1 (HIV-1), vírus da influenza A (IAV), Vírus sincicial respiratório (RSV), Vírus da estomatite vesicular (VSV) e o Vírus linfotrófico-T humano (HTLV). A inibição da citotoxicidade é o efeito mais proeminente causado pela infecção viral das células NK. Parece que, quando as células NK são infectadas, elas também podem contribuir no aumento da carga viral. Estudos *in vitro* estudos *in vitro* descreveram este fenômeno a partir da infecção de células NK pelo vírus HIV-1 e a observação de produção de partículas virais (CARTY; GUY; BOWIE, 2021).

Uma vez que o vírus ganhe acesso dentro da célula alvo, o sistema imunológico hospedeiro também reconhece todo o vírus ou seus epítopos superficiais, provocando a resposta imune inata ou adaptativa. Os PPRs presentes nas células imunes, principalmente os receptores 3, 7 e 8, são os primeiros a identificar o vírus, o induzindo aumento da citocina IFN por tais células. Por sua vez, outros vírus também podem modular a resposta inflamatória e assim atenuar a eficiência antiviral do organismo por ele infectado (CARTY; GUY; BOWIE, 2021; FENG *et al.*, 2020; POIRIER; VIGNUZZI, 2017).

Apesar destes mecanismos já terem sido evolutivamente fixados, o fato é que as infecções virais não são fenômenos estáticos, em consequência da alta taxa de mutação que os vírus apresentam, e que pode impactar na sua infectividade. Por outro lado, a diversidade genética das espécies sexuadas e multicelulares serve como um reservatório que pode ser utilizado quando um vírus se torna altamente patogênico, em decorrência de novas mutações. Alguns indivíduos ou populações de uma dada espécie geralmente possuem características genéticas especiais que ampliam a sua eficiência imunológica em relação àquele vírus altamente patogênico. Assim, na medida em que indivíduos de uma dada população têm mais chance de sobreviver a uma dada infecção viral, eles também aumentam a chance de se



reproduzir e deixar uma prole maior. Ao longo da evolução, esta condição de resistência acaba sendo repassada para as gerações futuras diminuindo o impacto do vírus na sobrevivência da espécie. Bom, este é o cenário clássico explicável pelas bases conceituais relacionadas à genética de populações e evolução (CARTY; GUY; BOWIE, 2021; FENG *et al*, 2020).

Entretanto, as taxas de mutações virais são extremamente altas, e em um cenário mais realista, elas necessariamente podem acontecer várias vezes durante o período de uma mesma geração. Não é fácil pensar como esta equação poderia ser resolvida sem imaginar a necessidade de fixação de mecanismos de resistência antiviral, que em princípio poderiam levar muitas gerações para serem selecionados e fixados. Eis que, este problema parece se resolver se considerarmos que, em decorrência dos vírus possuem uma alta taxa de mutação, os mesmos podem produzir elementos que, ao contrário da infecção, podem ter propriedades antivirais! (POIRIER; VIGNUZZI, 2017). A descoberta destas propriedades fez emergir a ideia de que, nos organismos mais primitivos, os vírus poderiam ter sido elementos chaves no desenvolvimento da função imune. Vejamos quais as evidências e conceitos poderiam apoiar esta hipótese.

Muitos pesquisadores dedicados a investigar as origens da vida no Planeta postulam que, a primeira molécula com capacidade autoreplicativa e com capacidade de armazenar informações sobre a constituição, sobrevivência e reprodução dos seres vivos tenha sido os RNAs. Eventualmente estas moléculas levaram a posterior evolução e o desenvolvimento do DNA, que hoje é considerado o material genético de todas as espécies vivas. Esta fase inicial na evolução dos RNAs é conhecida como a “hipótese do mundo de RNA”, que é em grande parte corroborada pelas características virais que são híbridas entre seres vivos e não vivos. A hipótese do mundo de RNA como elemento chave na emergência dos vírus é bastante sedutora. Isto porque, os vírus poderiam ser considerados elementos intermediários remanescentes da época que, ainda não existiam células verdadeiras que compõe os seres vivos. O surgimento dos vírus também tem sido vinculado a outros vários mecanismos, incluindo a emergência de elementos intracelulares presentes no DNA, como é o caso dos transposons e da evolução regressiva de alguns microrganismos (HIGGS; LEHMAN, 2015).

Considerando os vírus como elementos intracelulares com capacidade de replicação e transmissão intraespecífica e interespecífica, é fácil perceber que dificilmente a evolução apenas fixaria entidades virais com características negativas a seus hospedeiros, porque se assim fosse, tanto a espécie quanto o vírus infectante estariam destinados a desaparecer, a se extinguir. Neste contexto, faz sentido imaginar que elementos virais poderiam também desenvolver capacidade de favorecer o seu hospedeiro. Parece que, a atividade antiviral seria



uma característica que coevoluiu entre um determinado vírus e a espécie hospedeira, podendo influenciar de modo benéfico a evolução e sobrevivência desta última. Esta hipótese é corroborada por estudos que mostram que, devido a alta taxa mutacional, alguns vírus podem perder a sua capacidade replicativa e ficar permanentemente incorporados no genoma do hospedeiro. Na condição de não replicantes, estes vírus têm recebido a denominação de provírus. Eles também são denominados de sequências de retrovírus endógenos (*endogenous retroviruses*, ERVs), ou em se tratando da nossa espécie *human endogenous retrovirus* (HERVs) (GRANDI; TRAMONTANO, 2018).

Para entendermos melhor como pode ocorrer a formação de ERVs é importante destacar que, os retrovírus possuem o mesmo ciclo viral, (Figura 1) que os demais tipos de vírus. Entretanto, por serem constituídos por uma molécula de RNA, logo após o seu desnudamento intracelular, este RNA é transcrito em DNA pela ação da enzima transcriptase reversa. O DNA viral nascente é então transportado para o núcleo do hospedeiro e incorporado ao mesmo através da ação da de enzimas integrases. O genoma viral pode assim ser transcrito pela enzima RNA polimerase II, e após sua transcrição e processamento, os RNAs maduros voltam a migrar para o citoplasma. Neste local, os segmentos de RNA viral são utilizados na montagem de novos virions que serão liberados pela célula e infectarão novos hospedeiros. Este, por exemplo, é o modo utilizado pelo SARS-CoV-2 para infectar, proliferar e re-infectar novas células e novos hospedeiros. Entretanto, se no processo de produção de novos RNAs virais ocorrerem mutações que tornem ineficiente a sua transcrição, a formação posterior do capsídeo ou a liberação p do vírus para o exterior, estes vírus podem ficar “aprisionado no genoma do hospedeiro”. Aqui vale lembrar que, para os ERVs serem definitivamente incorporados no genoma do hospedeiro, eles precisarão ter tropismo para células germinativas, permitindo assim a sua transmissão para o genoma das próximas gerações (GRANDI; TRAMONTANO, 2018).

Em termos evolutivos, considera-se que desde a infecção inicial em seu genoma hospedeiro, os ERVs entraram em uma união de longa data com o resto do genoma humano e são herdados de forma mendeliana, em vez da propagação horizontal típica de um vírus infeccioso. ERVs foram então submetidos à seleção natural, impedindo sua expressão de alguns ou todos os genes provirais por meio do acúmulo de mutações. Além de acumular mutações, as modificações epigenéticas fornecem um mecanismo adicional para silenciar a expressão do provírus. Investigações sugerem que as HERVs presentes no genoma humano foram adquiridas ao longo dos últimos 100 milhões de anos através de múltiplas integrações por retrovírus exógenos extintos! Este fenômeno parece ser muito comum, considerando



estimativas de que cerca de 8% do genoma humano se originou de retrovírus cujas sequências nucleotídicas podem ser identificadas e formaram os HERVs. Por este motivo, os ERVs foram considerados durante muito tempo como sendo “DNA lixo”, sem nenhum tipo de função biológica para o seu hospedeiro (GRANDI; TRAMONTANO, 2018). Porém, como pontua Xue, Sechi e Kelvin (2020), “nos últimos anos, evidências acumuladas sugerem que nem todos os ERVs permaneceram passageiros silenciosos dentro do nosso genoma, mas que alguns foram cooptados em funções fisiológicas no hospedeiro. A vantagem mais direta para o hospedeiro da endogenização pode ser a proteção contra infecção por vírus exógenos relacionados.”

Em relação ao papel dos ERVs nas espécies hospedeiras, evidências sugerem que os mesmos possam atuar como “fatores interferentes” de várias funções celulares e teciduais, incluindo aqui atividade antiviral. A ação antiviral destes HERVs é também denominada, por alguns pesquisadores de “exclusão da superinfecção (SIEx)”. Este fenômeno seria explicado pela capacidade de uma infecção viral pré-existente restringir infecções secundárias, muitas vezes pela mesma espécie de vírus, ou por um vírus intimamente relacionado. Em outras palavras podemos dizer que, o organismo celular pode se beneficiar do SIEx, se uma infecção pré-existente causada por um vírus não patogênico ou levemente patogênico passar a proteger a célula hospedeira contra outros vírus prejudiciais (ZHANG *et al.*, 2018).

Assim, muitos autores consideram o SIEx como um sistema imunológico adaptativo simplificado, que é hereditário se o primeiro vírus se integrar ao genoma celular de células germinativas do hospedeiro e assim for transmitido à prole. Este tipo de mecanismo pode ter sido um elemento importante para a evolução de um sistema imunológico primitivo em espécies unicelulares, constituído por elementos virais (ERVs). Parece também provável que o SIEx existiu antes da evolução de vírus mais complexos ou do desenvolvimento de sistemas imunológicos celulares mais elaborados. Parece que a maior parte dos ERVs que ocorrem em genomas vertebrados é bastante antiga, foi inativada por algum tipo de mutação e se fixou no genoma da espécie hospedeira sendo assim geracionalmente transmitida (FOLIMONOVA, 2012; GRANDI; TRAMONTANO, 2018).

Por este motivo, parece que alguns HERVs e seus produtos (incluindo RNA, DNA citosômico e proteínas) ainda são capazes de modular e serem influenciados pelo sistema imunológico hospedeiro, sugerindo fascinantemente um papel central na evolução e funcionamento da imunidade inata humana. Parece que algumas famílias de HERVs, como é o caso do HERV-K (HML-2) podem ter sua expressão ativada em nível transcricional e traducional quando ocorre infecção celular por vírus como o HIV-1 responsável pela síndrome



da imunodeficiência humana (AIDS0 tipo 1 (HIV-1), vírus influenza A (IAV), vírus da dengue (DENV), vírus da hepatite B (HBV) ou vírus Epstein Barr (EBV). Esta ativação tem sido relacionada com o aumento na expressão de mecanismos antivirais, como é o caso do interferon, que é um componente do sistema imune inato que auxilia diretamente no controle das infecções virais. Entretanto, cabe salientar que mutações nestes HERVs também têm sido relacionadas com a patogênese de outras doenças como o câncer e enfermidades autoimunes. Além de uma possível ação antiviral, ER|Vs podem apresentar outros papéis biológicos relevantes (FOLIMONOVA, 2012; GRANDI; TRAMONTANO, 2018; XUE; SECHI; KELVIN, 2020). Yang e colaboradores (2015) destacam que estes provírus podem desempenhar outros papéis biológicos incluindo modulação da diferenciação celular, da pluripotência de células-tronco e no desenvolvimento embrionário.

Outras evidências também têm sugerido que o vírus pode evoluir no interior do seu hospedeiro ao longo do seu ciclo de infecção. Por exemplo, indivíduos com leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), desenvolvem esta doença rara desencadeada pelo vírus JC. Entretanto, o vírus JC normalmente é inofensivo, sendo mantido sob controle pelo nosso sistema imunológico. Como está sempre presente no interior do nosso organismo, ele é considerado um pró-vírus. Porém, em pessoas imunossuprimidas, com deficiência imunológica grave como é o caso de pacientes com AIDs, em uso de imunossupressões crônicas, incluindo quimioterápicos e fármacos utilizados em pacientes com doenças autoimunes os pró-vírus JC podem se tornar vírus ativos JCs. Isto ocorre porque, sem um sistema imunológico bem atuante, o vírus JC pode reorganizar as regiões de controle transcricional e causar a LMP, que tem uma taxa de mortalidade de 30 a 50% nos primeiros meses da infecção. Além disto, pacientes sobreviventes podem apresentar sequelas representadas por diferentes graus de incapacidade neurológica (ZHAI; BREW, 2018).

Este conjunto de informações demonstra que o sistema imune e os vírus estão em constante evolução, e esta dinamicidade impõe enormes desafios ao entendimento mais aprofundado e ao controle da infecção de cada tipo de vírus patogênico. Por este motivo, hoje o mundo está concentrado em entender as relações entre o sistema imune e a infecção pelo coronavírus SARS-Cov-2 a fim de desenvolver estratégias mais eficazes no seu controle.

### **Resposta antiviral do sistema imune e potenciais mecanismos de evasão imunológica utilizados pelo coronavírus SARS-CoV-2**

Evidências sugerem que a resposta imune ao SARS-CoV-2 envolve todos os componentes do sistema imunológico que, juntos, parecem responsáveis pela eliminação e



recuperação viral da infecção. No entanto, tais respostas imunológicas podem estar diretamente implicadas na progressão da doença para estados clínicos agravados em decorrência dos mecanismos de evasão imunológica (ALLEGRA *et al.*, 2020; NEHME *et al.*, 2020). De fato, células do sistema imune inato funcionam como sensores de reconhecimento de ácidos nucleicos de origem microbiana ou do próprio hospedeiro induzindo aumento nos níveis do interferon gama (IFN gama) e a ativação da resposta inflamatória utilizados pelo vírus para evitar sua destruição pelo sistema imune do hospedeiro. Em geral, quando ocorre uma infecção viral, além da resposta inata associada as células NK, vai ser desencadeada uma resposta imunológica protetora induzida pelos linfócitos T-CD4. Estes auxiliam os linfócitos B a produzirem anticorpos específicos voltados a neutralização da infecção viral. Os linfócitos T-citotóxicos CD8 também vão atuar induzindo apoptose em células infectadas, via aumento dos níveis de IFN (CARTY; GUY; BOWIE, 2021; FENG *et al.*, 2020; POIRIER; VIGNUZZI, 2017).

Para o desencadeamento da resposta inflamatória que auxiliará na limpeza dos resíduos metabólicos produzidos pela infecção viral e na indução da regeneração e função tecidual, ocorre inicialmente a formação de um complexo multiproteico intracelular conhecido como inflamassoma. De fato, vários tipos de situações podem ser indutoras da ativação inflamatória via formação do inflamassoma, como a presença de lipoproteínas de membrana (LPS) produzidas por bactérias, cristais de ácidos úricos e diversos compostos virais. Um inflamassoma típico consiste em um complexo macromolecular que agrega estruturas proteicas como o adaptador ASC (proteína associada a apoptose contendo um domínio CARD) e domínios de pirina (PYD). Assim que ele se forma, o inflamassoma ativa a enzima Caspase 1, molécula chave na indução da clivagem de citocinas pró-inflamatórias presentes no citoplasma de células imunes, como é o caso dos macrófagos. Uma vez clivadas estas citocinas ativas são liberadas no meio extracelular desencadeando um pico de citocinas pró-inflamatórias, e posteriormente um pico de citocinas anti-inflamatórias auxiliando o organismo a recuperar sua saúde (CARTY; GUY; BOWIE, 2021).

Alguns vírus, como é o caso do SARS-CoV-2 podem ter evoluído através da fixação de mecanismos de evasão que induzem o sistema imune do hospedeiro a se tornar disfuncional sendo incapaz de: (1) inibir de modo eficiente a replicação viral; eliminar as células infectadas, e assim levando a uma carga viral muito alta, o que facilita a sua transmissão para outros hospedeiros; (2) induzir uma resposta inflamatória exacerbada que, desencadeia os sintomas clínicos da infecção incluindo o fenômeno conhecido como “tempestade das citocinas, ou tempestade inflamatória” observado em pacientes mais graves. Estes podem desenvolver



síndrome da angústia respiratória aguda grave (SARGs) e suas consequências sistêmicas dramáticas, como é o caso da coagulação intravascular disseminada (CARTY; GUY; BOWIE, 2021; RICA *et al.*, 2020).

Intensas investigações foram estão sendo produzidas para entender melhor qual o mecanismo envolvido, no estabelecimento destas disfunções imunológicas desencadeadas pelo SARS-CoV-2. Evidências sugerem que, a ação do coronavírus sobre a resposta antiviral inata desencadeada pelas células NK ou adquirida desencadeadas pelos linfócitos CD-8 envolve a presença de proteínas acessórias que têm a capacidade de inibir a região promotora de genes *inf* que produzem INFs. Esta inibição inicial leva a um atraso no aumento das concentrações das citocinas INF-1 e INF-2, que além de induzir a apoptose das células infectadas estimulam a transcrição de genes antivirais. Podemos inferir que o pequeno espaço de tempo em que as proteínas acessórias funcionam nos genes *inf* representa uma vantagem adaptativa do vírus que aproveita para produzir o maior número possível de virions, aumentando assim a sua carga viral, que se traduz em maior possibilidade de infecção de outras células e hospedeiros (CARTY; GUY; BOWIE, 2021; VAN EEDEN *et al.*, 2020).

Já a indução da tempestade de citocinas parece envolver diretamente a formação do inflamassoma. O coronavírus parece estimular a permanência da ligação do complexo multiproteico do inflamassoma induzindo um aumento cada vez mais de outras citocinas pró-inflamatórias incluindo o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), a interleucina 6 (IL-6) e o IFN- $\alpha/\gamma$ . Enquanto o inflamassoma está constituído e ativo, não ocorre produção significativa de citocinas anti-inflamatórias, estabelecendo-se assim o estado de hiperinflação. Além disto, coronavírus podem induzir mortes extensivas de leucócitos, em especial linfócitos induzindo a estados graves de leucopenia e linfopenia. Todo este quadro, em especial a hiperinflamação contribuem fortemente para o desenvolvimento da “Síndrome Disfuncional Multi Órgãos (MODS)” devido ao acúmulo de inúmeras células imunes como macrófagos, neutrófilos e células dendríticas nos pulmões causando danos alveolares e edema (RICA *et al.*, 2020).

Portanto, acredita-se que uma diminuição da resposta antiviral inata, juntamente com a hiperinflação, pode ser uma das causas da gravidade do COVID-19. Esta hipótese também é compatível com a observação epidemiológica de maior suscetibilidade a evolução de estados graves e do óbito em idosos e portadores de comorbidades, já que ambas as situações estão associadas a estados de inflamação crônica de baixo grau, que representam disfunções do sistema imune prevalentes no envelhecimento biológico ou em doenças crônicas não-transmissíveis como é o caso da diabetes mellitus tipo 2, obesidade, doenças cardiovasculares, entre outras (ACOSTA; SINGER, 2020; RICA *et al.*, 2020; VAN EEDEN *et al.*, 2020).



### Considerações Finais

Ao contrário do que a população leiga muitas vezes percebe, os vírus não são entidades simples, pequenas e com uma estrutura e funcionamento homogêneos, e, portanto, passíveis de serem debelados com um manejo terapêutico antiviral genérico. Na realidade, os vírus são entidades que guardam especificidades evolutivamente constituídas que irão influenciar nos seus mecanismos de replicação e de evasão do sistema imune do hospedeiro. Este contexto faz com que seja necessária uma identificação mais aprofundada dos aspectos moleculares, estruturais e funcionais que caracterizam o SARS-CoV-2, responsável pela Pandemia Covid-19 se efetivamente quisermos construir estratégias que visem o seu controle e o seu impacto clínico.

De todo modo, assim como a população teve que se reeducar para usar preservativos e diminuir o contágio da AIDs via relações sexuais, acreditamos que o uso de máscara e um manejo do distanciamento físico que diminua a probabilidade de transmissão viral farão parte das nossas vidas por um tempo relativamente longo. Além disto, a imunização parece ainda ser a principal estratégia de controle deste vírus, tanto no que tange a sua transmissão quanto em relação ao desencadeamento de sintomas graves que podem levar ao óbito. Tais estratégias podem significar a diferença entre darmos a chance do coronavírus evoluir. Caso contrário, a conta a ser paga pela sociedade humana pode ser muito alta, porque na competição evolutiva entre nós e o SARS-CoV-2 ele anda a passos largos na nossa frente.

Os próximos capítulos se dedicaram a aprofundar mais o nosso conhecimento sobre aspectos biológicos, clínicos e epidemiológicos do SARS-CoV-2.

### REFERÊNCIAS

ACOSTA, M. A. T.; SINGER, B. D. Pathogenesis of COVID-19-induced ARDS: implications for an ageing population. *European Respiratory Journal*, v. 56, n. 3, n. 2002049, 2020. Disponível em: <https://erj.ersjournals.com/content/56/3/2002049>.

AKIN, L.; GÖZEL, M. G. Understanding dynamics of pandemics. *Turkish journal of medical sciences*, v. 50, n. SI-1, p. 515–519, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3906/sag-2004-133>.

ALLEGRA, A. *et al.* Immunopathology of SARS-CoV-2 Infection: Immune Cells and Mediators, Prognostic Factors, and Immune-Therapeutic Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, n. 13, n. 4782, 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/13/4782>.



BADARINARAYAN, S. S. *et al.* HIV-1 infection activates endogenous retroviral promoters regulating antiviral gene expression. *Nucleic Acids Research*, v. 48, n. 19, p. 10890–10908, 2020. Disponível em: <https://academic.oup.com/nar/article/48/19/10890/5918323>.

CARTY, M.; GUY, C.; BOWIE, A. G. Detection of Viral Infections by Innate Immunity. *Biochemical pharmacology*, v. 183, n. 114316, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114316>.

FENG, E. *et al.* Aging and Interferons: Impacts on Inflammation and Viral Disease Outcomes. *Cells*, v. 10, n. 3, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cells10030708>.

FOLIMONOVA, S. Y. Superinfection exclusion is an active virus-controlled function that requires a specific viral protein. *Journal of virology*, v. 86, n. 10, p. 5554–5561, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1128/JVI.00310-12>.

GRANDI, N.; TRAMONTANO, E. Human Endogenous Retroviruses Are Ancient Acquired Elements Still Shaping Innate Immune Responses. *Frontiers in Immunology*, v. 9, n.2039, p.1-52, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6139349/>.

HIGGS, P. G.; LEHMAN, N. The RNA World: molecular cooperation at the origins of life. *Nature reviews Genetics*, v. 16, n. 1, p. 7–17, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrg3841>.

LECOQ, H. Découverte du premier virus, le virus de la mosaïque du tabac: 1892 ou 1898? [Discovery of the first virus, the tobacco mosaic virus: 1892 or 1898?]. *Comptes rendus de l'Académie des sciences. Serie III, Sciences de la vie*, v. 324, n. 10, p. 929–933, 2001. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0764-4469\(01\)01368-3](https://doi.org/10.1016/s0764-4469(01)01368-3).

LEFKOWITZ, E. J. *et al.* Virus taxonomy: the database of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). *Nucleic acids research*, v. 46, n. D1, p. D708–D717, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/nar/gkx932>.

MCCOMB, S. *et al.* Introduction to the Immune System. *Methods in molecular biology*, v. 2024, p. 1–24, 2019. Disponível em: [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9597-4\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9597-4_1).

NEHME, J. *et al.* Cellular senescence as a potential mediator of COVID-19 severity in the elderly. *Aging Cell*, v. 19(10), n. 13237, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/acel.13237>.

PELLETT, P. E.; MITRA, S.; HOLLAND, T. C. Basics of virology. *Handbook of Clinical Neurology*, v. 123, p. 45-66, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7152233/>.

POIRIER, E. Z.; VIGNUZZI, M. Virus population dynamics during infection. *Current Opinion in Virology*, v.23, p. 82-87, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2017.03.013>.

RICA, R.; Borges, M.; Gonzalez-Freire, M. COVID-19: In the Eye of the Cytokine Storm. *Frontiers in immunology*, v. 11, n. 558898, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.558898>.



SHAH, V. K. *et al.* Overview of Immune Response During SARS-CoV-2 Infection: Lessons From the Past. *Frontiers in Immunology*, v. 11, n.1949, p. 1-17, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7426442/>.

VAN EEDEN, C. *et al.* Natural Killer Cell Dysfunction and Its Role in COVID-19. *Int J Mol Sci*, v. 21, n. 17, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms21176351>.

XUE, B.; SECHI, L. A.; KELVIN, D. J. Human Endogenous Retrovirus K (HML-2) in Health and Disease. *Frontiers in microbiology*, v. 11, n. 1690, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01690>.

YANG, B. X. *et al.* Systematic identification of factors for provirus silencing in embryonic stem cells. *Cell*, v. 163, n. 1, p. 230–245, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.08.037>.

ZHANG, X. F. *et al.* A New Mechanistic Model for Viral Cross Protection and Superinfection Exclusion. *Frontiers in plant science*, v. 9, n. 40, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpls.2018.00040>.

ZHAI, S.; BREW, B. J. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Handbook of clinical neurology*, v. 152, p. 123–137, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63849-6.00010-4>.



## CAPÍTULO 2 - EMERGÊNCIA E VIGILÂNCIA DO SARS-CoV-2

Dayane Azevedo Padilha<sup>1,3</sup>  
Marcos André Schörner<sup>2</sup>  
Renato Simões Moreira<sup>3</sup>  
Jacqueline Graff Reis<sup>1</sup>  
Fernando Hartmann Barazzetti<sup>2</sup>  
Carolina Leite Martins<sup>3</sup>  
Henrique Borges da Silva Grisard<sup>2</sup>  
Julia Kinetz Wachter<sup>1</sup>  
Júlia Zanette Penso<sup>1</sup>  
Patricia Hermes Stoco<sup>4</sup>  
Maria Luiza Bazzo<sup>2</sup>  
Gislaine Fongaro<sup>1</sup>  
Glauber Wagner<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Virologia Aplicada, Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, CCB/UFSC, Florianópolis/SC

<sup>2</sup>Laboratório de Biologia Molecular, Microbiologia e Sorologia, CCS/UFSC

<sup>3</sup>Laboratório de Bioinformática, Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, CCB/UFSC, Florianópolis/SC

<sup>4</sup>Laboratório de Protozoologia, Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia (MIP) do Centro de Ciências Biológicas (CCB) da (UFSC)

**Resumo:** A descrição em 2019 da doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19) alcançou tamanha proporção e gravidade que, em março de 2020 foi definida como pandemia pela Organização Mundial da Saúde. O SARS-CoV-2 (agente causador da COVID-19) é um vírus envelopado, com genoma de RNA senso positivo de aproximadamente 30 Kb. Sua taxa de mutação está sendo estudada e alguns estudos indicam que ocorrem 22 mutações/ano que são mantidas no genoma viral. As mutações desse agente patogênico têm propiciado o surgimento de variantes de preocupação mundial (chamadas de VOC, do inglês *Variant of Concern*) e têm instigado os pesquisadores a estudarem a prevalência, a infectividade, a variabilidade genética e as falhas dos diagnósticos moleculares. Diante disto, o diagnóstico representativo populacional, a vigilância integrativa (humana, ambiental e animal) com vistas a positividade viral e os estudos genômicos (vigilância genômica) são de suma importância para a identificação de possíveis VOC, orientando a gestão epidemiológica no curso da doença e seu controle. Nunca na história da humanidade se acompanhou de tão perto a evolução de um vírus a partir do estudo de centenas de milhares de genomas como se acompanha nesta pandemia, sendo este um possível legado da vigilância do SARS-CoV-2 para as futuras pandemias.

**Palavras-chave:** SARS-CoV-2, vigilância integrativa, vigilância genômica, diagnóstico, VOC.

### Introdução aos coronavírus humanos com foco em SARS-CoV-2

O primeiro coronavírus descrito foi o vírus da bronquite infecciosa (IBV) isolado de galinhas apresentando quadro de doença respiratória, em 1937. Entre 1946 e 1951, outros coronavírus que acometem animais foram descritos tais como o vírus da hepatite em camundongos (MHV, do inglês, *Murine Hepatitis Virus*) e o vírus da gastroenterite transmissível suína (TGEV, do inglês, *Transmissible Gastroenteritis Virus*). O primeiro



coronavírus capaz de causar infecção em seres humanos (HCoV, do inglês, *Human Coronavirus*; estirpe B814) foi descrito por Tyrrell e Bynoe (1965) e foi isolado (obtido) de uma criança com quadro de resfriado. Posteriormente o vírus foi visualizado ao microscópio eletrônico e apresentava morfologia semelhante ao IBV 9. Em 2002, um surto de uma nova doença humana, a síndrome respiratória aguda grave (SARS, do inglês, *Severe Acute Respiratory Syndrome*) foi descrita e um novo coronavírus foi identificado como agente etiológico, o SARS-CoV. A doença alcançou proporções pandêmicas atingindo 29 países em 5 continentes (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015).

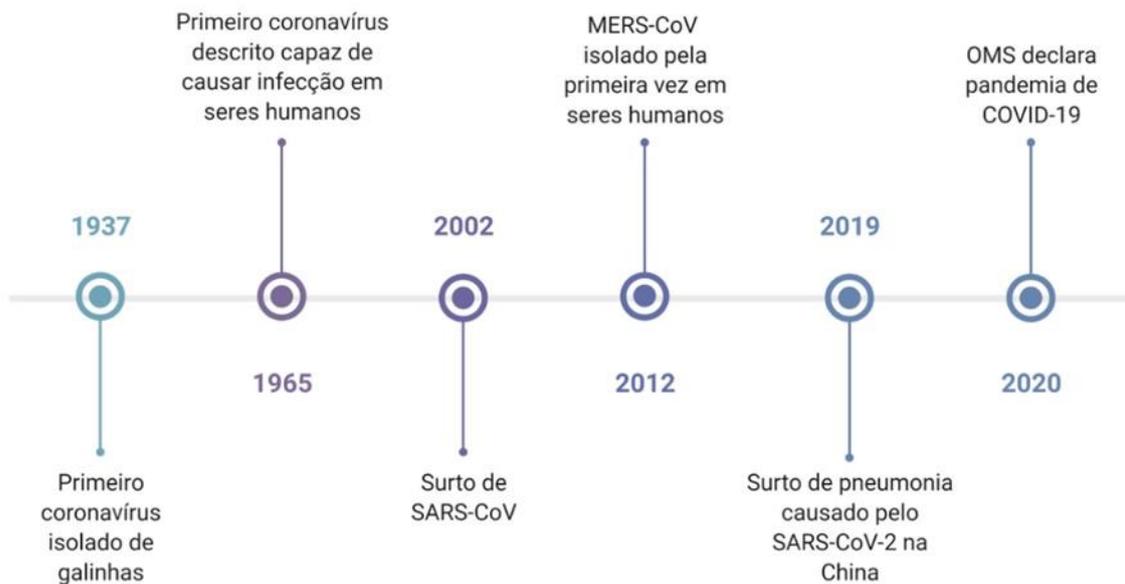
Devido à atenção em relação aos coronavírus a partir de 2003 em função da SARS, as pesquisas sobre esses vírus foram intensificadas e como consequência três outros HCoVs foram descritos desde então. Em março de 2004, na Holanda, foi isolado o vírus HCoV-NL63 a partir de aspirado de nasofaringe de uma criança de 7 meses de idade hospitalizada com bronquiolite, conjuntivite e febre. Um mês depois, também na Holanda, caracterizaram o mesmo vírus a partir de *swab* nasal colhido no ano de 1998 de uma criança de 8 anos de idade com pneumonia. Então, estudos retrospectivos com amostras coletadas entre novembro de 2000 e agosto de 2003, demonstraram a infecção humana por este vírus antes de 2003. Já em janeiro de 2005, na China, foi descrito um novo coronavírus, HCoV-HKU1 a partir de aspirado de nasofaringe de dois pacientes com pneumonia. Após dez anos da identificação do SARS-CoV, um novo coronavírus foi identificado a partir de um caso de um paciente de 60 anos com pneumonia aguda e falência renal apresentando uma doença respiratória grave na Arábia Saudita, inicialmente denominado EMC-CoV (*Erasmus Medical Center – Coronavirus*), mas que posteriormente, o Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus (ICTV) alterou a nomenclatura para coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio ou MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*) (SANTOS; ROMANOS; WIGG, 2015).

Em dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde (OMS) foi informada sobre um surto de pneumonia em Wuhan, província de Hubei, China, cuja etiologia não havia sido identificada. Em 30 de janeiro de 2020, a OMS declarou a existência de uma epidemia causada por um agente viral da síndrome respiratória aguda grave e, em 11 de fevereiro, a denominou como “Doença Coronavírus-2019” (COVID-19, do inglês, *Coronavirus Disease 19*) quando o ICTV nomeou o vírus causador como “SARS-CoV-2”. A COVID-19 é caracterizada por uma doença respiratória aguda grave, podendo ter como consequência a pneumonia e a insuficiência pulmonar, além de manifestações gastrointestinais e sistêmicas (WANG *et al.*, 2020).

No início da epidemia em Wuhan, os cientistas sequenciaram o genoma do vírus SARS-CoV-2 obtido de pacientes infectados, demonstrando que o genoma viral apresentava 79,5%

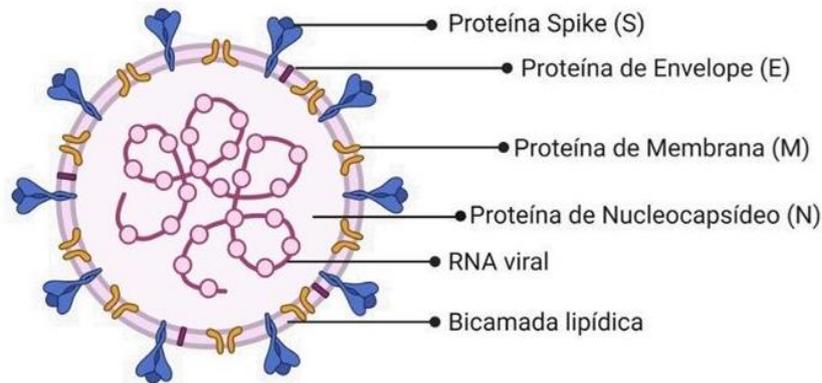


de similaridade com o genoma do vírus SARS-CoV isolado em 2003. Os cientistas também compararam o genoma do SARS-CoV-2 com outros genomas virais pertencentes à esta mesma família (Betacoronavírus), cujos resultados indicaram uma relação mais próxima de SARS-CoV-2 com a cepa de coronavírus tipo SARS BatCov RaTG13 isolada de morcego (96% de identidade). Esses estudos sugeriram, portanto, que o vírus SARS-CoV-2 provavelmente se originou de um morcego indicando a origem zoonótica do vírus (transmissão de animal para humano) (WANG *et al.*, 2020). Uma linha do tempo dos coronavírus e as pandemias causadas por eles pode ser observada na figura 1.



**Figura 1:** Linha do tempo de SARS desde a descrição do primeiro coronavírus até a atual pandemia determinada pelo vírus SARS-CoV-2. Fonte: Autores (imagem gerada no programa Bio Render®).

Como foi comentado no Capítulo 1, os SARS-CoV-2 pertencem a um grupo de vírus de RNA de fita simples de sentido positivo (+ssRNA). Estes vírus contêm quatro proteínas estruturais, sendo: a proteína Spike (S), a proteína do Nucleocapsídeo (N), a proteína de Membrana (M) e a proteína do Envelope (E) (Figura 2). Cabe também ressaltar que os vírus de genoma senso positivo possuem a capacidade de gerar produz suas proteínas codificadas no seu genoma imediatamente após infectarem as células do hospedeiro.



**Figura 2:** Desenho esquemático apresentando a estrutura viral de SARS-CoV, destacando as proteínas Spike (S), de Envelope (E), de Membrana (M), de Nucleocapsídeo (N), o RNA viral e a bicamada lipídica. Fonte: Autores (imagem gerada no programa Bio Render®).

Para adentrar as células do hospedeiro e estabelecer a infecção, a proteína S do SARS-CoV-2 desempenha um papel fundamental, interagindo com o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) da célula do hospedeiro. Composta por duas subunidades (S1 e S2) e possuindo uma localização transmembranar (Figura 2), a subunidade S1 é responsável por ligar-se ao receptor da célula do hospedeiro enquanto a subunidade S2 tem a função de fundir as membranas do vírus e da célula hospedeira (WANG *et al.*, 2020).

Já a proteína N envolve o genoma viral com função de proteger o material genético, além de ajudar a sua entrada na célula hospedeira e auxiliar na interação com processos celulares após a fusão do vírus. A proteína M é encontrada em abundância no SARS-CoV-2, conhecida por ajudar a formar um arcabouço na membrana viral e inibir mecanismos da célula hospedeira capazes de induzir inflamação, favorecendo assim a proliferação viral. Já a proteína E viabiliza a formação dos chamados vírions (novas partículas virais) e está envolvida na patogenicidade viral (SATARKER; NAMPOOTHIRI, 2020). Além das quatro proteínas estruturais, o SARS-CoV também possuem 16 proteínas não-estruturais (Nsp1 - Nsp16) as quais possuem funções variadas, como formar um complexo responsável pela replicação/transcrição do RNA viral (WANG *et al.*, 2020).

Estas informações mais específicas sobre a estrutura viral permitem entender melhor a atuação do SARS-CoV-2 na saúde humana através de estratégias de vigilância integrativa viral que serão comentadas a seguir.

### Vigilância integrativa viral (humana, animal e ambiental)

O termo “vigilância integrativa” diz respeito à busca de microrganismos de interesse em saúde pública (patógenos) em humanos, animais e ambientes. Do ponto de vista ambiental, a vigilância integrativa é uma importante ferramenta para detecção de genomas de patógenos que sejam excretados via fecal. Assim seu material genético pode ser detectado em águas residuárias e esgotos brutos de origem humana, sendo possível seu encontro de forma antecipada à surtos, epidemias ou à uma pandemia. Além disso, é possível realizar um estudo de estimativa de humanos infectados e variantes virais circulantes por área monitorada em grandes centros urbanos assim como em áreas remotas.

A ferramenta Wastewater-Based Epidemiology (WBE), ou seja, a epidemiologia baseada em águas residuais (esgoto), surgiu em 2001, esse sistema começa então a ser aprimorado utilizado como uma série de estratégias envolvendo a vigilância populacional, entre elas, a identificação de doenças infecciosas, passando recentemente a ser utilizada para o monitoramento do SARS-CoV-2.

Apesar do SARS-CoV-2 ser transmitido principalmente pela via respiratória ou contato com superfícies contaminadas, a transmissão fecal-oral não pode ser descartada. A vantagem da WBE comparada a vigilância clínica se traduz em prever de forma rápida o surto das doenças com muito menos esforço, testando a amostra de águas residuais de uma localidade ao longo do tempo, servindo de base para a vigilância clínica que não consegue avaliar casos assintomáticos, permitindo acompanhar a tendência da doença de uma forma rápida, além de funcionar como uma grande amostragem populacional (AGRAWAL; ORSCHLER; LACKNER, 2021). Uma outra característica importante da WBE é que esta pode identificar variações nas cepas virais com auxílio de análise filogenética, podendo inferir a relação de vírus que evoluíram ao longo do tempo e entre regiões distintas (MICHAEL-KORDATOU; KARAOLIA; FATTA-KASSINOS, 2020).

Os SARS-CoV-2 são excretados em fezes de pacientes infectados que, ao chegar às águas residuárias, o coronavírus pode persistir de 2 a 14 dias (CASANOVA *et al.*, 2009). A sua sobrevivência é atribuída à presença de muitas partículas sólidas que podem oferecer proteção ao vírus contra a inativação (MICHAEL-KORDATOU; KARAOLIA; FATTA-KASSINOS, 2020). Assim, o monitoramento ambiental pode atuar como uma ferramenta vantajosa para a saúde pública, uma vez que o RNA (material genético viral) do SARS-CoV-2 pode ser detectado em amostras ambientais vários dias antes da detecção de casos e da vigilância clínica humana ser realizada.



Estudos em todo o mundo têm demonstrado a presença de fragmentos de RNA do SARS-CoV-2 em esgotos, como consequência de sua circulação nas populações. Embora a principal via de transmissão do vírus seja através do contato com gotículas de saliva de indivíduos afetados por COVID-19, cerca de 2% a 50% dos pacientes sofrem de diarreia como sintoma da doença e podendo excretar  $1 \times 10^6$  cópias gênicas virais por grama de fezes. Consequentemente, fragmentos do genoma de RNA do vírus SARS-CoV-2 foram detectados em sistemas de esgoto dos EUA, Brasil, Argentina, Uruguai, Austrália, França e Holanda.

No Brasil, um estudo pioneiro relatou que o SARS-CoV-2 já circulava no país antes do que se imaginava. A análise retroativa de amostras de esgoto da cidade de Florianópolis permitiu detectar o RNA do SARS-CoV-2 em amostras datadas de 27 de novembro de 2019, ou seja, três meses antes do primeiro caso humano oficial confirmado de COVID-19 no Brasil (FONGARO et al., 2021). Este estudo demonstra que o vírus já circulava de forma silenciosa e enfatiza a importância da vigilância das águas residuárias, principalmente esgoto para avaliação da evolução de SARS-CoV-2.

Dessa forma a vigilância integrativa viral pode ter um papel fundamental no alerta precoce de surtos de doenças virais, auxiliando os profissionais da saúde na definição de medidas de proteção, no diagnóstico de infecção humana, no acompanhamento e na tomada de decisões visando o controle da doença, principalmente em doenças virais com pacientes que podem ser assintomáticos como no caso da COVID-19.

A vigilância clínica a partir de diagnósticos de novos casos de COVID-19 será abordada no próximo tópico.

### **Vigilância clínica e diagnóstica de COVID-19**

Desde o início da pandemia pelo vírus SARS-CoV-2 houve uma preocupação mundial acerca da dispersão e do agravamento da síndrome respiratória aguda em seres humanos. Muitas recomendações emitidas por órgãos de saúde e poderes governamentais como a OMS, o Ministério da Saúde (MS) e o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) visavam apontar recomendações e promover ações frente ao diagnóstico da infecção e aos métodos para redução da transmissão. Nesse sentido, houve a necessidade de desenvolvimento de um diagnóstico preciso, sensível e efetivo para lidar com grande desafio de compreender a taxa de transmissão e permitir a adoção de medidas contra o agravamento da pandemia.

Os métodos de diagnóstico viral adotados para SARS-CoV-2 foram os mesmos preconizados para outros vírus respiratórios e membros da família Coronaviridae como SARS (Síndrome Respiratória Aguda Severa) e a MERS (Síndrome Respiratória do Oriente Médio)



(NAPIMOGA; DONALISIO; CAMPINAS, 2020; OMS, 2020; CDC, 2020) entre os quais se incluem os métodos para o diagnóstico laboratorial de infecção por SARS-CoV-2:

- a) Diagnóstico molecular direto: Quando realiza-se a detecção e identificação do material genético (RNA) do vírus;
- b) Diagnóstico imunológico direto: Quando detecta-se a presença de partícula protéica viral, o chamado teste de antígeno;
- c) Diagnóstico imunológico indireto: Quando se faz a detecção de anticorpos produzidos pelo organismo humano em resposta à infecção viral.

As infecções causadas pelos coronavírus apresentam, na maioria das vezes, sintomas leves e moderados os quais podem ser confundidos com uma gripe ou resfriado comum. O número crescente de casos de doença respiratória e o aumento do número de internações e mortes relacionadas a sintomas mais graves levou pesquisadores a suspeitarem de uma infecção por um novo vírus. Inicialmente, os primeiros casos de COVID-19 foram diagnosticados por meio de sinais clínicos, principalmente a baixa saturação de oxigênio e o comprometimento pulmonar.

Nos exames pulmonares por radiografia comum ou através de tomografia computadorizada (TC) observava-se a característica chamada de “vidro fosco”, o que é distinto da imagem de um pulmão normal, sendo devido aos danos causados pelo SARS-CoV-2 nos pulmões. Os exames mais precisos e detalhados via TC permitem avaliar o grau de comprometimento pulmonar que necessita de diagnóstico específico para que possa ser diferenciado de outras etiologias pulmonares. Nos exames por TC a maioria dos pacientes possui um envolvimento de ambos os pulmões que é caracterizado por um edema pulmonar.

Além disso, outros órgãos vitais podem ser afetados como o fígado e os rins. No entanto, cerca de 4-5% dos indivíduos infectados evoluem para doenças graves e que até cerca de 89% das pessoas infectadas são assintomáticas, podendo estes números variar entre diferentes regiões do mundo (MARIA *et al.*, 2020; CDC, 2020).

As técnicas moleculares são consideradas como testes de referência para o diagnóstico da COVID-19. Atualmente, uma das técnicas moleculares para detecção do material genético do vírus (RNA) é o famoso exame de "PCR", ou reação em cadeia da polimerase (do inglês, *Polymerase Chain Reaction*), cuja nomenclatura técnica correta é “Reação em cadeia da polimerase quantitativa precedida por reação de transcrição reversa”, ou “RT-qPCR”, uma vez que o material genético originado do vírus é o RNA. Para a realização de exames moleculares é necessário ter uma estrutura laboratorial complexa, com equipamentos e reagentes específicos, além de local seguro para manipulação de amostras clínicas ou ambientais, como



cabines de segurança biológica apropriadas, evitando com isto a contaminação ambiental e a infecção de profissionais, sendo essencial também uso de equipamentos de segurança individual além de profissionais qualificados para a função.

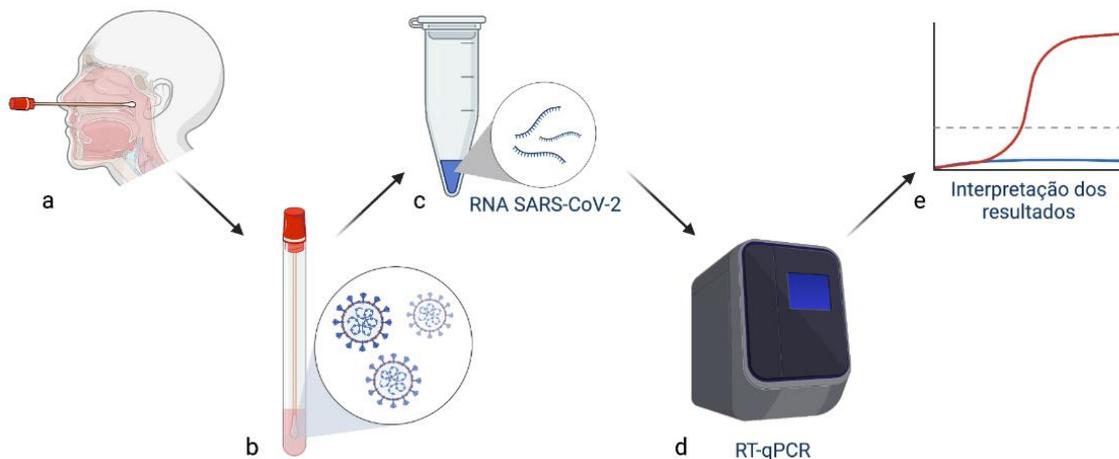
Para a realização do diagnóstico molecular recomenda-se coletar preferencialmente amostra do trato respiratório superior, sendo a mais recomendada a coleta de amostra de nasofaringe. Esta coleta é realizada introduzindo um *swab* (cotonete) pela cavidade nasal até atingir a nasofaringe, região localizada logo após a cavidade nasal (Figura 3.a). Após a coleta, o *swab* é colocado em um tubo estéril próprio para transporte da amostra (Figura 3.b). A coleta de amostra do trato respiratório inferior também pode ser realizada em alguns casos, como a coleta de secreção traqueal ou lavado bronco-alveolar, sendo muito utilizado em casos de pacientes internados que estão recebendo ventilação mecânica. Independentemente do tipo de amostra a ser coletada, a técnica correta de coleta é de suma importância para um diagnóstico confiável.

Antes da realização da RT-qPCR é necessário separar o material genético do vírus dos outros componentes celulares presentes na amostra (Figura 3.c). Em seguida, o material genético é utilizado em uma reação que promove a amplificação exponencial do material genético viral (Figura 3.d), o que permite sua detecção. Esta reação molecular *in vitro* é realizada em um equipamento chamado termociclador, sendo composta por vários componentes. Dentre estes componentes os chamados iniciadores (do inglês, *primers*) permitem a detecção específica e altamente sensível de genes contidos no genoma do vírus, fato pelo qual a RT-qPCR é o exame mais amplamente utilizado para o diagnóstico molecular da infecção por SARS-CoV-2. Através da geração exponencial de cópias do material genético existente somente no genoma do vírus, a qual ocorre somente se o paciente está infectado pelo SARS-CoV-2, permite que os exames moleculares detectem quantidades muito pequenas de material genômico (poucos vírus), levando a alta eficácia destes testes para o diagnóstico de COVID-19 (CDC, 2020). Além disso, é importante entender que tal teste é extremamente específico para tipo viral em questão. Juntamente com os reagentes para a amplificação são colocados marcadores específicos para as regiões do genoma viral que queremos detectar (esses são chamados de alvos moleculares). Assim, esta técnica é considerada altamente específica e padrão referência – o que chama-se de “padrão-ouro” (SULE; OLUWAYELU, 2020).

Mas, o que são esses alvos moleculares? Para escolher estes alvos, é importante ter conhecimento sobre a biologia do vírus, e também sobre as mutações que ocorrem em seu material genético. Mutações são alterações moleculares as quais afetam o RNA viral, podendo



alterar a sua estrutura. Desta maneira, essas alterações podem acabar afetando diretamente os exames diagnósticos. Por exemplo, caso uma mutação ocorra e modifique um dos alvos da RT-qPCR (os genes do vírus), o exame pode não mais detectar aquele alvo e consequentemente perder eficácia ou mesmo incorrer em resultados falso-negativos (SULE; OLUWAYELU, 2020). Após a finalização do processo de amplificação é realizada a interpretação dos resultados para determinar se o material genético viral estava presente ou não na amostra colhida do paciente (Figura 3.e). Importante ressaltar que resultados inconclusivos podem ocorrer, necessitando-se repetir o teste e muitas vezes a coleta de material clínico.



**Figura 3:** Fluxograma do exame diagnóstico de RT-qPCR para COVID-19, tendo como alvo o material genético (RNA) do vírus SARS-CoV-2. Fonte: Autores (imagem gerada no programa Bio Render®).

A infecção por SARS-CoV-2 também pode ser detectada indiretamente ao identificar, no sangue, anticorpos gerados contra o vírus pelo sistema imune do indivíduo infectado. Desta forma, não há a detecção direta do vírus SARS-CoV-2, mas sim da resposta imunológica gerada contra o mesmo, fato pelo qual chamamos de um método indireto. Diversos métodos foram desenvolvidos e são utilizados para este fim, sendo o mais conhecido o Teste Rápido (TR). Este método de diagnóstico é especialmente importante para pacientes com sintomas leves e moderados, usualmente utilizado quando há impossibilidade de uso de diagnóstico molecular. Duas classes de anticorpos podem ser geradas durante a infecção e serem detectados pelo TR: IgM e IgG. Em aproximadamente sete a dez dias após o início de sintomas é possível realizar a detecção de anticorpos tipo IgM, os quais demonstram um contato recente com o vírus e podem desaparecer ao longo da infecção. Após mais alguns dias ocorre a geração de anticorpos do tipo IgG, os quais permanecem por mais tempo no organismo e podem indicar o desenvolvimento de imunidade. Esta dinâmica da geração e da detecção dos diferentes anticorpos varia muito de pessoa para pessoa, o que pode dificultar a interpretação sobre os

resultados. Alguns destes testes detectam simultaneamente os dois anticorpos mencionados, outros detectam apenas uma classe (IgG). O TR é descartável, de uso único e basicamente vem pronto para ser utilizado. Neste teste é adicionado uma gota de sangue da pessoa juntamente com uma ou duas gotas de um reagente (tampão) que acompanha o teste. Após esta etapa, basta aguardar de 15 até 20 minutos para se ter o resultado. Uma vez que estes testes podem apresentar resultados falso-negativos e não indicam se a infecção é ativa ou passada, o importante é o paciente com teste reagente (ou positivo) procurar atendimento médico e, se possível, fazer um teste molecular para confirmação de infecção. Caso o resultado do teste seja não-reagente, a pessoa deve ficar atenta aos sintomas, e caso necessário também procurar atendimento médico e fazer um teste molecular, já que este é o mais recomendado e confiável (SETHURAMAN *et al.*, 2020; WHO, 2020; CDC, 2020).

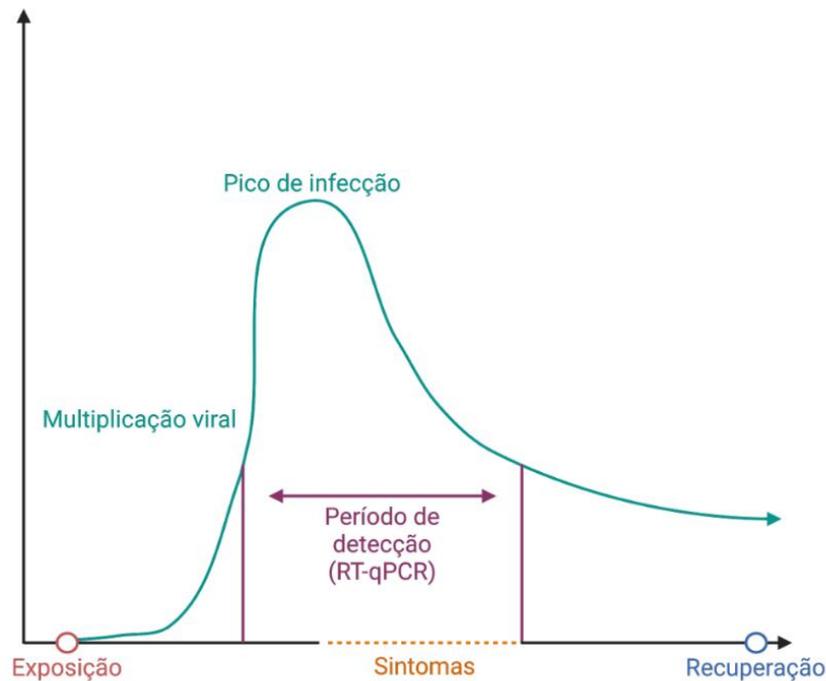
Além deste, existem os testes rápidos capazes de detectar a presença de partículas virais (teste de antígeno) como proteínas em amostras respiratórias de pacientes infectados, sendo assim testes diretos capazes de identificar uma infecção ativa viral. Ainda assim, estes testes podem apresentar limitações de sensibilidade pois requerem uma quantidade mínima de vírus na amostra coletada, sendo, portanto, menos sensível do que a RT-qPCR.

Tanto o diagnóstico molecular quanto o imunológico dependem de um fator de suma importância: o tempo decorrido entre a infecção (aparecimento de sintomas) e a realização do exame. Portanto, a pessoa deve estar atenta aos sinais do seu corpo, às situações de exposição ao vírus ou mesmo situações de risco (pessoas com quem convive testando positivas), tendo em vista que a coleta, quando realizada no período não recomendado pelo protocolo, pode gerar resultados incertos. Após a exposição ao SARS-CoV-2, ocorre um período no qual a pessoa apresenta partículas virais, mas o vírus não é detectado nos testes diagnósticos utilizados. Isto é consequência da baixa quantidade viral dos primeiros dias após a infecção, período no qual a pessoa pode estar transmitindo a doença. Dentro de 3 a 5 dias ocorre o aparecimento dos primeiros sintomas e, na maioria dos casos, os testes começam a apresentar resultado detectado a partir do primeiro dia de sintomas (SETHURAMAN *et al.*, 2020) (Figura 4).

Para os exames moleculares a coleta de amostra do trato respiratório superior deve ser realizada a partir do terceiro até o sétimo dia de sintomas, ou a partir do quinto dia do contato com alguém suspeito ou infectado, mesmo que o paciente esteja sem sintomas. Já para os testes de anticorpos (TR), após sete dias de sintomas é possível detectar a fase aguda da doença (IgM), sendo este um caso clássico de contato recente com o vírus, porém onze dias é o tempo para a detecção de IgG (caso mais crônico). Diferente de RT-qPCR, o TR gera resultado em questão de minutos. O RT-qPCR é mais complexo, levando em torno de 2 horas, quando os recursos



estruturais são suficientes ou a demanda não é tão alta, sendo muito importante que se tome as medidas sanitárias (isolamento social) antes da confirmação do resultado. O ideal é que o diagnóstico seja feito sempre com acompanhamento médico e correlação clínica do paciente.



**Figura 4:** Gráfico demonstrando a evolução mais comum da infecção pelo SARS-CoV-2, desde o momento de exposição ao vírus até a recuperação, indicando a fase de possível diagnóstico através da RT-qPCR. Fonte: Autores (imagem gerada no programa Bio Render®).

O teste imunológico pode ser realizado em farmácias, porém o exame de RT-qPCR está disponível em laboratórios de saúde pública, em universidades, centros de pesquisa e em alguns laboratórios particulares. Mas a procura pelo atendimento médico, principalmente nos casos positivos para COVID-19, deve ser considerada. O profissional da saúde pode verificar os sinais vitais da pessoa e sinalizar a necessidade de internação ou não. Todo exame deve ser notificado às autoridades de saúde para o monitoramento dos casos, negativos ou positivos. Estes dados são importantes para a tomada de decisões e o monitoramento da pandemia (WHO, 2020; CDC, 2020).

O diagnóstico de COVID-19 é fundamental para o combate da pandemia e é fruto do esforço de diversos cientistas e profissionais de saúde. Estes profissionais buscam métodos de diagnóstico cada vez mais eficazes, baratos e que tenham uma abrangência ao maior número de pessoas possível. Isto envolve ações ligadas diretamente ao tipo de diagnóstico e indiretamente, pesquisando a evolução, disseminação e taxa de mutações do SARS-CoV-2. Mas como o vírus está constantemente em mudanças, que levam ao aparecimento de novas

variantes, para o efetivo combate destas pandemias é essencial se conhecer quais são estas variantes que estão circulando e para isto o monitoramento genômico é fundamental.

### Monitoramento genômico do SARS-CoV-2

Uma corrida científica extraordinária foi vista durante o curso da pandemia de SARS-CoV-2. Muitos grupos de pesquisa no mundo todo trabalharam em torno de um objetivo comum: estudar e entender um vírus emergente. Informações importantes sobre a evolução e epidemiologia do vírus foram geradas a cada instante graças aos esforços de cientistas e as tecnologias de sequenciamento do material genético completo, levando a um número sem precedentes de genomas publicados e o rápido conhecimento sobre as proteínas sintetizadas pelo vírus.

Para facilitar o entendimento das variantes, faz-se necessário compreender um pouco de como o genoma destes vírus é estruturado, seus genes e as funções das proteínas que estes codificam. Ele tem alta similaridade de sequência com o BAT-CoV (coronavírus que infecta morcegos), SARS-CoV (coronavírus descoberto em 2003) e MERS-CoV (coronavírus descoberto em 2012 no Oriente Médio) como já mencionado. O genoma do SARS-CoV-2 tem aproximadamente 30 kb, ou seja, são necessárias menos do que 30.000 nucleotídeos (“letras”) para fabricar as proteínas que o compõem.

O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA de fita simples de sentido positivo que codifica proteínas não estruturais, proteínas acessórias e quatro proteínas estruturais. Seu genoma está organizado no sentido 5'-3' da seguinte forma: orf1ab, Spike (S), ORF3a, Envelope (E), Membrana (M), ORF6, ORF7a, ORF8 e Nucleocapsídeo (N) (Figura 5) (WU *et al.*, 2020). Ao todo, apresenta 14 janelas abertas de leitura ou ORF (do inglês, *Open Reading Frame*) que codificam 27 proteínas divididas entre estruturais, acessórias e não estruturais. Os genes estruturais e acessórios são vitais para o ciclo de vida viral e constituem cerca de 33% de todo o genoma, sendo um gene para a proteína S, um para a proteína E, um para a proteína M e um para a proteína N. A orf1ab corresponde aos outros 67% e codifica 16 proteínas não estruturais (NSP) que estão envolvidas nas interações vírus-receptor durante a entrada viral (ZEHRÁ *et al.*, 2021).

A proteína E é uma pequena proteína com função de canal iônico, enquanto a proteína M é uma proteína estrutural responsável pela estrutura do coronavírus. A proteína N tem um papel fundamental na regulação da replicação do RNA viral, transcrição e empacotamento do genoma. Já a proteína S é uma glicoproteína grande em formato de cravo responsável pelo sucesso da entrada do coronavírus na célula hospedeira (ZEHRÁ *et al.*, 2021). A S é uma das proteínas mais estudadas e um dos alvos vacinais mais importantes. Além disso, o estudo da

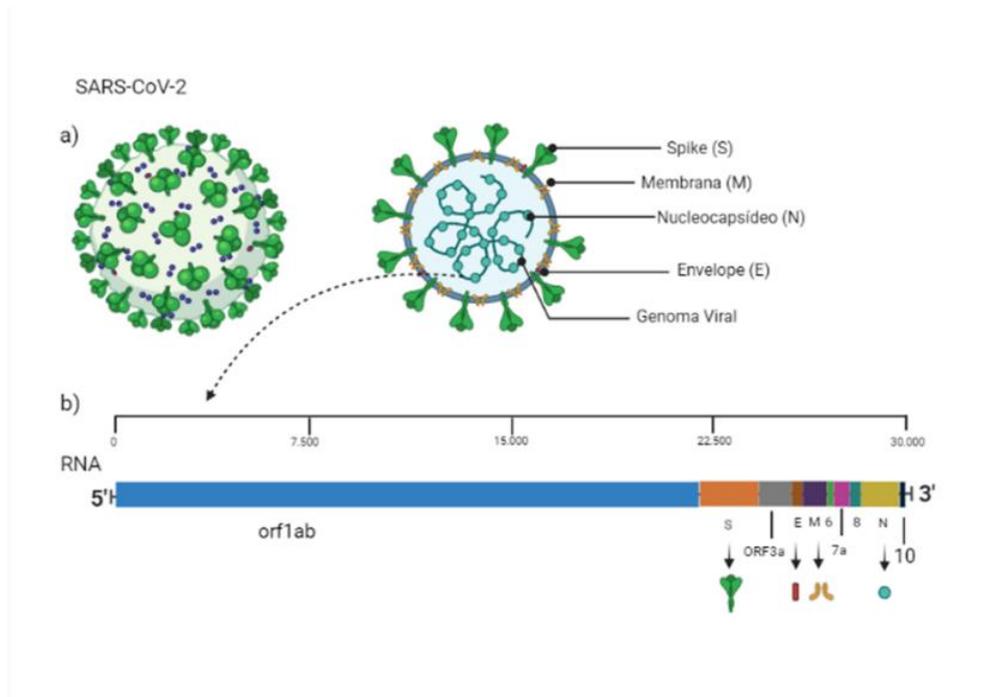


estrutura da S, por meio da vigilância genética, tem se mostrado importante no mapeamento de possíveis novas variantes e do potencial de imunogenicidade destas.

Vírus de RNA, como SARS-CoV-2, apresentam taxas de mutações como um processo natural do produto de replicação viral. Essas mutações tendem a manter no ambiente a circulação dos vírus mais adaptados, que tenham melhor replicação viral, maior transmissibilidade e melhor escape do sistema imunológico do hospedeiro. Importante considerar as diferenças entre os termos mutações e variantes: mutações são alterações na sequência do genoma (substituições de aminoácidos como consequência da alteração ou deleção de nucleotídeos do genoma viral, são um exemplo). Já genomas com diferenças na sequências são definidos como variantes quando geram fenótipos diferentes, por meio de alterações estruturais e metabólicas do vírus que possam gerar diferenças nas respostas do hospedeiro e na evolução da doença (LAURING; HODCROFT, 2021).

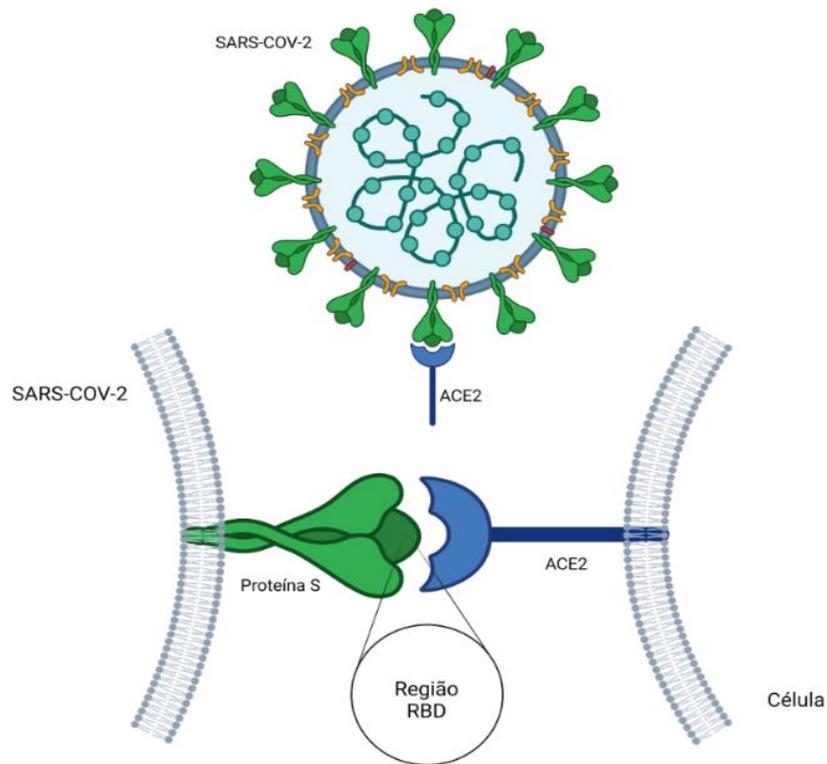
Desde o aparecimento em 2019 da COVID-19, até os mais recentes estudos, tem-se reforçado a importância do acompanhamento do surgimento de novas mutações no genoma do SARS-CoV-2 e o impacto clínico, diagnóstico e farmacoterapêutico destas variantes, bem como sua relação com o desenvolvimento da doença e o prognóstico do paciente. Nunca na história de humanidade acompanhamos quase em tempo real a evolução genômica de um organismo e foram realizados em um curto espaço de tempo o sequenciamento de tantos genomas de um mesmo organismo. Até maio de 2021 já foram sequenciados mais de 450.000 genomas de SARS-CoV-2 (disponibilizados no site <https://www.gisaid.org>), sendo caracterizadas mais de 1000 linhagens e centenas de variantes, e dezenas de mutações importantes que promovem alterações na biologia, transmissão e infectividade viral (INTIKHAB *et al.*, 2021).





**Figura 5:** a) Representação esquemática da estrutura do SARS-CoV-2 e suas proteínas estruturais. b) desenho esquemático do genoma do vírus no sentido 5'-3'. Note que o gene da replicase ORF1ab é o maior gene e tem em torno de 21.300 nucleotídeos, após estão os genes estruturais e acessórios. O desenho de cada proteína estrutural está representada abaixo de seus respectivos genes.

Como já mencionado, a principal interação entre o vírus SARS-CoV-2 e a célula hospedeira é por meio da ligação da proteína viral S e a ACE2 humana. Esta ligação ocorre em uma região específica da proteína S denominada domínio de ligação RBD (Figura 6). O mecanismo de ligação proteína S-ACE2, por meio do domínio RBD, parece ser semelhante entre os vírus SARS-CoV e SARS-CoV-2. Entretanto, algumas modificações de aminoácidos por meio de mutações na região RBD parecem influenciar na resposta imunológica do hospedeiro, o que pode desencadear diferentes desfechos na evolução e prognóstico da doença, bem como na necessidade de modificação metodológica do diagnóstico ou no desenvolvimento de vacinas (YI *et al.*, 2020).



**Figura 6:** A interação entre o coronavírus SARS-CoV-2 e a célula hospedeira se dá por meio da região RBD da proteína S viral e a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) da célula hospedeira.

A evolução das técnicas de sequenciamento e de programas de bioinformática têm possibilitado o acompanhamento de pandemias de uma maneira mais efetiva. Através destas técnicas, hoje é possível, com precisão, identificar mutações (remoção, adição e alteração) no material genético de milhares de organismos, incluindo o SARS-CoV-2. Além disso, a disponibilização de tais informações está cada vez mais frequente na rotina dos centros de pesquisa, possibilitando assim que outros pesquisadores utilizem os dados gerados e compartilhados ao redor do mundo.

Diversas variantes do SARS-CoV-2 foram descritas durante o curso desta pandemia, entre as quais apenas algumas são consideradas variantes de preocupação (VOC), devido ao seu impacto na saúde pública. Até final de maio de 2021 a OMS emitiu alertas para seis VOC: variante B.1.1.7 (Alfa) foi a primeira VOC descrita no Reino Unido (UK) no final de dezembro de 2020; B.1.351 (Beta) foi relatada na África do Sul, reportada também em dezembro de 2020 ; a VOC P.1 (Gama), que foi relatada no Brasil e no Japão (a partir de viajantes do Brasil) no início de janeiro de 2021; e, mais recentemente a VOC B.1.617 (Delta) com origem na Índia. Apesar da velocidade sem precedentes do desenvolvimento da vacina contra a prevenção do COVID-19 e dos esforços globais de vacinação em massa, o surgimento dessas novas variantes

do SARS-CoV-2 ameaça anular o progresso significativo feito até agora na limitação da transmissão desse vírus (CASCELLA *et al.*, 2021).

No Brasil, até janeiro de 2021, duas linhagens foram responsáveis pela maioria dos casos da COVID-19 no a B.1.1.28 e B.1.1.33, a partir de janeiro de 2021 a P.1 se tornou predominante. Estas linhagens possuem mutações no domínio de ligação ao receptor da proteína S, evoluíram da linhagem B.1.1.28 e se espalharam rapidamente no Brasil. A linhagem P.1 é considerada uma variante de preocupação (VOC) devido à presença de múltiplas mutações na proteína S (incluindo K417T, E484K, N501Y), enquanto a linhagem P.2 só contém a mutação S: E484K e é considerada uma variante de interesse (VOI). Em abril de 2021 Resende *et al.* (2021) relataram a identificação de uma nova VOI de SARS-CoV-2 dentro da linhagem B.1.1.33 que também contém a mutação S: E484K e foi detectada no Brasil entre novembro de 2020 e fevereiro de 2021, sendo esta denominada como linhagem N.9. A VOI N.9 provavelmente surgiu em agosto de 2020 e se espalhou por diferentes estados brasileiros das regiões Sudeste, Sul, Norte e Nordeste (RESENDE *et al.*, 2021).

Esse sistema de vigilância constante das variantes do SARS-CoV-2, tem se mostrado uma prática importante na pandemia e, nos países em que este sistema é aplicado de forma efetiva permite aplicação de medidas de controle mais rápida e com maior conhecimento da capacidade de transmissibilidade das variantes circulantes naquele local, reduzindo assim os impactos na saúde pública. Infelizmente o Brasil demorou muito para estabelecer um sistema de vigilância genômica unificado eficiente, sendo as descobertas de variantes e linhagens no Brasil fruto de projetos mais isolados.

### Considerações finais

A vigilância integrativa, com vistas ao diagnóstico humano, animal e ambiental, bem como a rastreabilidade genômica viral, é de extrema importância para compreender a evolução e emergência viral, bem como para orientar a tomada de decisões para fins de gestão em saúde coletiva. Estes sistemas de vigilância se demonstraram extremamente eficientes e importantes no combate à COVID-19, sendo plenamente aplicáveis a outras doenças humanas. O aprendizado baseado na atual experiência com o vírus SARS-CoV-2 em termos de vigilância integrativa permitirá orientar, preparar e monitorar com maior efetividade outros surtos ou mesmo pandemias que certamente virão, apenas não sabemos ainda quando, como e de onde elas virão.



## REFERÊNCIAS

AGRAWAL, S.; ORSCHLER, L.; LACKNER, S. Long-term monitoring of SARS-CoV-2 RNA in wastewater of the Frankfurt metropolitan area in Southern Germany. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 5372, 2021.

CASANOVA, L. *et al.* Survival of surrogate coronaviruses in water. **Water Research**, v. 43, n. 7, p. 1893–1898, 2009.

CASCELLA, M. *et al.* Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2021 Apr 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32150360.

FONGARO, G. *et al.* **The presence of SARS-CoV-2 RNA in human sewage in Santa Catarina, Brazil, November 2019** *Science of the Total Environment*, 2021.

INTIKHAB, A. *et al.* CovMT: an interactive SARS-CoV-2 mutation tracker, with a focus on critical variants. **The lancet**, v. 21, n. February, p. 602, 2021.

KUMAR, S.U. *et al.* Uma revisão da nova doença por coronavírus (COVID-19): com base na estrutura genômica, filogenia, fragmentos de evidências atuais, vacinas candidatas e reaproveitamento de medicamentos. 3 **Biotech** 11, 198 (2021). <https://doi.org/10.1007/s13205-021-02749-0>.

LAURING, A. S.; HODCROFT, E. B. Genetic Variants of SARS-CoV-2 - What Do They Mean? **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 325, n. 6, p. 529–531, 2021.

MARIA, L. *et al.* COVID-19 - **Diagnóstico Laboratorial para Clínicos COVID-19 - Laboratory Diagnosis for Clinicians**. p. 1–19, [s.d.].

MICHAEL-KORDATOU, I.; KARAOLIA, P.; FATTA-KASSINOS, D. Since January 2020 Sewage analysis as a tool for the COVID-19 pandemic response and management : the urgent need for optimised protocols for SARS-CoV-2 detection and quantification. n. January, 2020. NAPIMOGA, M.; DONALISIO, M. R.; CAMPINAS, U. E. DE. Análise da gravidade da pandemia de COVID-19. v. 29, n. 2, p. 1–5, 2020.

RESENDE, P. C. *et al.* A potential SARS-CoV-2 variant of interest (VOI) harboring mutation E484K in the Spike protein was identified within lineage B.1.1.33 circulating in Brazil. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 53, n. 9, p. 1689–1699, 2021.

SANTOS, N. S. DE O.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D. **Virologia Humana terceira edição**. [s.l: s.n.].

SATARKER, S.; NAMPOOTHIRI, M. Structural Proteins in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2. **Archives of Medical Research**, v. 51, n. 6, p. 482–491, 2020.

SETHURAMAN, N. *et al.* Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. v. 2019, p. 2020–2022, 2020.

SULE, W. F.; OLUWAYELU, D. O. Commentary Real-time RT-PCR for COVID-19



diagnosis : challenges and prospects. v. 2019, n. Supp 2, p. 2019–2021, 2020.

WANG, M. Y. *et al.* SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, n. November, p. 1–17, 2020.

WU, F. *et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. **Nature**, v. 579, n. 7798, p. 265–269, 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2008-3>.

YI, C. *et al.* Key residues of the receptor binding motif in the spike protein of SARS-CoV-2 that interact with ACE2 and neutralizing antibodies. **Cellular & Molecular Immunology**, n. April, 2020.

ZEHRRA, Z. *et al.* **Corona virus versus existence of human on the earth: A computational and biophysical approach.** [s.l: s.n.].



## CAPÍTULO 3 - COVID-19 E DIABETES: UMA COMPLEXA RELAÇÃO MEDIADA PELA FUNÇÃO IMUNE

Liege Camargo Alves Kurrle<sup>1,2</sup>

Fernanda Barbisan<sup>1,2,3,4</sup>

Matheus Marcon<sup>1,5</sup>

Adriano Flesch Lenz<sup>1</sup>

Ivana Beatrice Mânica da Cruz<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Laboratório de Biogenômica- Departamento de Morfologia- Universidade Federal de Santa Maria- Santa Maria-RS

<sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Gerontologia- Universidade Federal de Santa Maria- Santa Maria-RS

<sup>3</sup> Programa de Pós-Graduação em Farmacologia- Universidade Federal de Santa Maria- Santa Maria-RS

<sup>4</sup> Departamento de Patologia- Universidade Federal de Santa Maria- Santa Maria-RS

<sup>5</sup> Residência em Clínica Médica- Hospital São Lucas- Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul- Porto Alegre-RS.

### RESUMO

O diabetes mellitus (DM) é uma doença resultante da hiperglicemia, ou seja, excesso de glicose no sangue, sendo as mais prevalentes a DM tipo 1 e DM tipo 2. Estima-se que até 2030, 10 % da população mundial seja diabética. A DM tem sido associada ao envelhecimento biológico, já que interage intimamente aos estados inflamatórios crônicos, alterando a homeostase do metabolismo e sistemas corporais. Esta interação torna pacientes diabéticos, principalmente idosos ( $\geq 60$  anos) suscetíveis a agravos de saúde incluindo complicações como a síndrome respiratória aguda grave (SRAG). Atualmente, a SRAG é a principal responsável pela alta taxa de mortalidade relacionada a infecção pelo vírus SARS-CoV-, estudos vem sugerindo que a DM é uma das principais comorbidades que aumentam o risco de mortalidade pela COVID-19. Entretanto, para o sistema de saúde brasileiro, é importante avaliar se, no Brasil a associação entre DM e mortalidade por SRAG em pacientes com e sem diagnóstico de COVID-19. Este capítulo mostra que parece haver um ciclo vicioso, com uma interação bidirecional em que a COVID-19 facilita o descontrole da glicemia, e o descontrole da glicemia tende a aumentar a gravidade da COVID-19.

### Introdução

Com a emergência da Pandemia COVID-19 causada pelo coronavírus SARS-CoV-2 a partir de março de 2020 observou-se um impacto significativo na morte de pessoas no mundo todo. No Brasil, os óbitos ocorreram principalmente em homens com 60 anos ou mais, que se esperaria viverem pelo menos 18 anos a mais, se as condições de saúde fossem as mesmas observadas em 2018 (CAMARANO, 2020). Como anteriormente abordado, o espectro clínico da COVID-19 é amplo, ocorrendo uma diversidade de sintomas desde os semelhantes a uma gripe leve até a síndrome respiratória aguda grave (SRAG), falência de múltiplos órgãos e morte. A idade avançada é considerada um forte preditor de severidade e mortalidade por



COVID, assim como algumas doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) incluindo as cardiovasculares, neurológicas, pneumopatias, enfermidades renais, obesidade e o diabetes *mellitus*.

Neste capítulo focaremos nossa atenção no diabetes, que também tem sido contemporaneamente considerado por muitos epidemiologistas como uma “pandemia”, em consequência do grande número de indivíduos afetados por esta DCNT. Além de uma revisão narrativa sobre o tema, aqui também serão apresentados e discutidos alguns indicadores epidemiológicos preliminares relacionados com o diabetes e a SRAG no Brasil, já que esta condição representa um dos quadros mais severos desencadeados pela COVID-19. Nesta análise, serão utilizados dados de notificação disponibilizados pelo Ministério da Saúde (OPENDATASUS, 2021) que incluem dados de mais de um milhão de pacientes com diagnóstico de SRAG que foram hospitalizados em todo o Brasil no período de janeiro a junho de 2021.

### **Diabetes: aspectos epidemiológicos e fisiopatológicos**

O diabetes é uma DCNT que tende a aumentar o risco de várias outras doenças causadas por danos macrovasculares e microvasculares, e tem impactos negativos em diversos órgãos do corpo, como cérebro, rim, coração e olhos. Além disso, pacientes diabéticos são mais suscetíveis à infecção, principalmente no trato respiratório inferior, causado por tuberculose pulmonar e pneumonia; infecções do trato urinário, infecções de pele e tecido mole. O resultado do tratamento destas infecções geralmente tem mal prognóstico (BERBUDI *et al.*, 2020). Este contexto é de grande relevância epidemiológica uma vez que existem estimativas de que o diabetes acometa cerca de 420 milhões de pessoas no mundo (WHO, 2016).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes, existem no Brasil, mais de 13 milhões de pessoas vivendo com a doença, o que representa 6,9% da população nacional, com tendência de crescimento no número de indivíduos afetados por algum tipo de diabetes (BERTOLUCI *et al.*, 2020; SBD, 2019). Em termos clínicos, o diabetes é caracterizado por níveis anormalmente elevados de glicose no sangue, resultantes de uma deficiência na ação e / ou secreção de insulina. Com o passar do tempo a glicose elevada no sangue pode danificar vasos sanguíneos, causando complicações cardiovasculares. O diabetes mal controlado ainda eleva o risco de infecções de pele, ossos, olhos, ouvidos, gastrointestinais, do trato urinário e respiratórias, entre outras, com taxas de hospitalização e mortalidade significativamente aumentadas. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que glicemia elevada representa



o terceiro fator epidemiológico associado a mortes prematuras, sendo superada apenas pela hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o tabagismo (WHO, 2016).

Existe mais de um tipo de diabetes de acordo com a sua etiologia, sendo os mais prevalentes: o diabetes do tipo 1 e 2. O diabetes mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune, poligênica, decorrente de destruição das células  $\beta$  pancreáticas, que leva a completa deficiência na produção fisiológica de insulina. A SBD, nas suas Diretrizes, estima que 88 mil brasileiros sejam portadores da DM1, o que faz com que o Brasil ocupe o 3º lugar na prevalência desta enfermidade (SBD, 2019).

Por outro lado, o diabetes *mellitus* do tipo 2 (DM2) corresponde a 90 a 95% de todos os casos de diabetes apresentando uma etiologia mais complexa e multifatorial que envolve interações entre componentes genéticos e ambientais. Fatores do estilo de vida, como hábitos dietéticos e inatividade física que contribuem para o desenvolvimento da obesidade são variáveis altamente associadas com o risco de DM2. Além da obesidade, a SBD considera como fatores de risco consagrados para a DM2: história familiar da doença, idade avançada, sedentarismo, diagnóstico prévio de pré-diabetes ou diabetes *mellitus* gestacional (DMG) e presença de componentes da síndrome metabólica, tais como hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia (SBD, 2019). Uma pesquisa norte-americana que incluiu mais de 1,3 milhão de participantes mostrou que 98% dos adultos com DM2 tinham pelo menos uma doença crônica comórbida e quase 90% tinham pelo menos duas DCNTs associadas (ERENER *et al.*, 2020).

Evidências mostram que a DM2 está fortemente associada ao processo de envelhecimento biológico. Isto porque ao longo do envelhecimento, mudanças na composição corporal que levam ao aumento da massa gorda e perda da massa magra podem aumentar o risco de desenvolvimento do DM2. Por outro lado, adultos jovens que desenvolvem DM2 tendem a apresentar estas modificações na composição corporal que são observadas nas pessoas mais idosas. Assim, parece que o DM2 é um fator acelerador do envelhecimento biológico (AL-SOFIANI; GANJI; KALYANI, 2019). Esta associação entre diabetes e envelhecimento parece estar relacionada com o estabelecimento de estados inflamatórios crônicos que tornam o metabolismo e sistemas corporais disfuncionais (REA *et al.*, 2018; FURMAN *et al.*, 2019).

Uma observação notável feita em pacientes infectados pela COVID-19 foi que esta infecção viral também pode predispor indivíduos infectados a desenvolverem estados de hiperglicemia, que não haviam sido previamente estabelecidos (LIM *et al.*, 2021). Esta intercambialidade de risco entre DM e severidade de COVID ou COVID e indução de hiperglicemia aponta para uma relação complexa e que precisa ser mais bem compreendida a



fim de se desenvolver manejos mais eficientes de pacientes diabéticos infectados por SARS-CoV-2. Entretanto, é importante comentar que, neste momento, mesmo que o diabetes seja uma morbidade que abriga vários subtipos que, na notificação de síndromes gripais e SRAG potencialmente ocasionada pela infecção por SARS-CoV-2, o Ministério da Saúde do Brasil não identifica o tipo de diabetes que o paciente apresenta (OPENDATASUS, 2021). Esta não identificação entre os diversos tipos de diabetes talvez seja justificada pelo fato de que todos os subtipos apresentam, em geral um núcleo de alterações fisiológicas comum associadas a estados de hiperglicemia. Como a DM2 é mais prevalente em adultos e idosos, concentraremos nossa foco neste tipo mais específico de diabetes.

Em termos clínicos, na maioria das vezes, a DM2 é assintomática ou oligo sintomática por um longo período. Segundo a SBD “Na história natural do DM2, alterações fisiopatológicas precedem em muitos anos o diagnóstico da doença. A condição na qual os valores glicêmicos estão acima dos valores de referência, mas ainda abaixo dos valores diagnósticos de DM, denomina-se pré-diabetes. A resistência à insulina já está presente e, na ausência de medidas de combate aos fatores de risco modificáveis”. Assim, na maioria dos casos de pré-diabetes ou diabetes, a condição é assintomática e o diagnóstico é feito com base em exames laboratoriais.

O seu diagnóstico é realizado através de dosagens laboratoriais de rotina ou pela ocorrência de manifestações clínicas que indicam seu diagnóstico, incluindo já diversas complicações crônicas. Entretanto, a frequência de pacientes com DM2 que apresentam sintomas clássicos de hiperglicemia incluindo poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento inexplicado) é bem mais baixa (SBD, 2019).

O fato de muitos pacientes serem assintomáticos acaba sendo um fator que dificulta a análise do impacto da DM2 na evolução de quadros severos de COVID-19, como é o caso da SRAG. Por exemplo, no banco de dados de notificação de SRAG durante janeiro a junho de 2021 disponibilizado pelo Ministério da Saúde composto por 1.048.576 pacientes, o acompanhamento da evolução à cura ou ao óbito foi de 95,5% dos pacientes (n=1.005.013). Destes, 61,5% (n= 618.601) apresentavam pelo menos dos 12 fatores de risco de severidade para a COVID-19, incluindo o DM elencados na ficha de notificação: (1) puérpera, (2) doença cardiovascular crônica, (3) doença hematológica crônica, (4) síndrome de Down, (5) doença hepática crônica, (6) asma, (7) doença neurológica crônica, (8) outra pneumopatia crônica, (9) imunodeficiência/imunodepressão, (10) doença renal crônica, (11) obesidade, (12) DM. Nas fichas de notificação de pacientes com SRAG, o diabetes foi uma comorbidade encontrada em 204.088 (31,5%) dos hospitalizados que apresentavam pelo menos uma comorbidade de risco



no momento da internação. No total geral das internações, o diagnóstico prévio por DM também foi alto, tendo sido observado em 22,7% dos pacientes. Ou seja, é possível estimar que, cerca de 1 a cada 5 pacientes internados tinham diagnóstico prévio de diabetes.

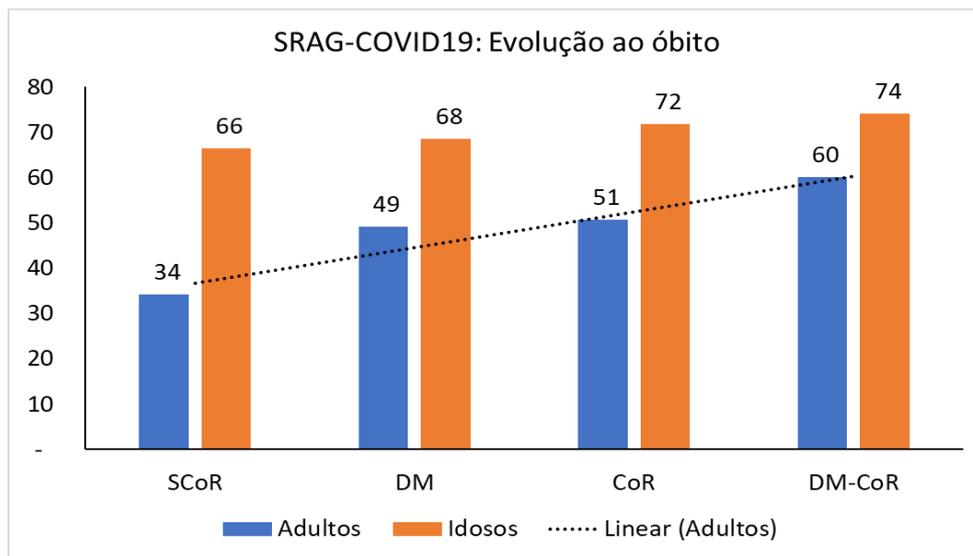
Estes resultados corroboram relatos prévios na literatura da associação do DM e severidade desencadeada por doenças virais. Por exemplo, na pandemia pelo vírus influenza, H1N1 de 2009, estudos clínicos sugeriram que diabéticos eram um grupo de maior suscetibilidade para infecções graves. No geral, a hospitalização de pacientes com diabetes foi até seis vezes maior em comparação com indivíduos saudáveis. Já em 2020, na pandemia do SARS-CoV-2, pesquisadores italianos, liderados por Remuzzi, mostraram que mais de dois terços das pessoas que morreram por COVID-19, na Itália, tinha diabetes. Na China, um estudo do centro de controle e prevenção de doenças, que incluiu 72.314 pacientes com COVID-19, mostrou que os pacientes diabéticos tiveram mortalidade mais alta (~ 7%) em relação aos não diabéticos (~2%). Notavelmente, em vários estudos, o diabetes é uma das comorbidades mais relatadas em pacientes com COVID-19 grave (ERENER, 2020).

Um potencial viés na associação entre DM e COVID-19 poderia ser a própria idade do paciente, uma vez que idosos tem maior prevalência desta DCNT. Para avaliar esta questão fizemos uma breve análise da evolução dos pacientes com histórico prévio de DM e internação por SRAG. Aqui destacamos que excluímos as puérperas, indivíduos com síndrome de Down e com imunodeficiência e imunodepressão das análises, uma vez que apresentam algumas especificidades etiopatologias que poderiam interferir nas análises. Feita esta exclusão, comparamos a frequência de óbitos em pacientes adultos jovens e idosos ( $\geq 60$  anos) sem comorbidades de risco (SCoR) de severidade a COVID-19, pacientes diabéticos sem nenhum outro tipo de comorbidade de risco (DM), pacientes com comorbidades de risco independentemente do tipo (CoR) excluindo-se a DM e pacientes diabéticos e com pelo menos uma ou mais comorbidade de risco (DM-CoR).

Os resultados apresentados na Figura 1 são bastante interessantes. Enquanto a taxa de mortalidade permaneceu alta e aumentou tenuamente (cerca de 8%) entre idosos que não apresentavam nenhum fator de risco SCoR e aqueles com DM-CoR, nos adultos o impacto da DM é bastante nítido. O diagnóstico prévio de DM elevou em 15% a mortalidade por SRAG em comparação aos adultos sem fatores de risco (SCoR). Esta prevalência de óbito foi praticamente similar aos pacientes com um ou mais comorbidade de risco excluindo-se o DM. Por outro lado, nos pacientes com DM e outros fatores (DM-CoR) a taxa de mortalidade foi extremamente alta.



Estes resultados sugerem que o impacto da DM em adultos jovens é muito maior do que nas pessoas idosas, considerando que, na ausência do DM ou qualquer outra morbidade a taxa de óbitos foi bem menor. Este contexto reforça a ideia de que a DM é um fator acelerador do envelhecimento. Entretanto, muitas dúvidas ainda pairam sobre como ou por quais mecanismos o diabetes aumentaria a gravidade de COVID-19. Parecem existir vários mecanismos possíveis relacionados com a maior suscetibilidade do paciente diabético apresentar quadros severos desencadeados pela COVID-19 incluindo função imunológica alterada, estado hipercoagulável e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).



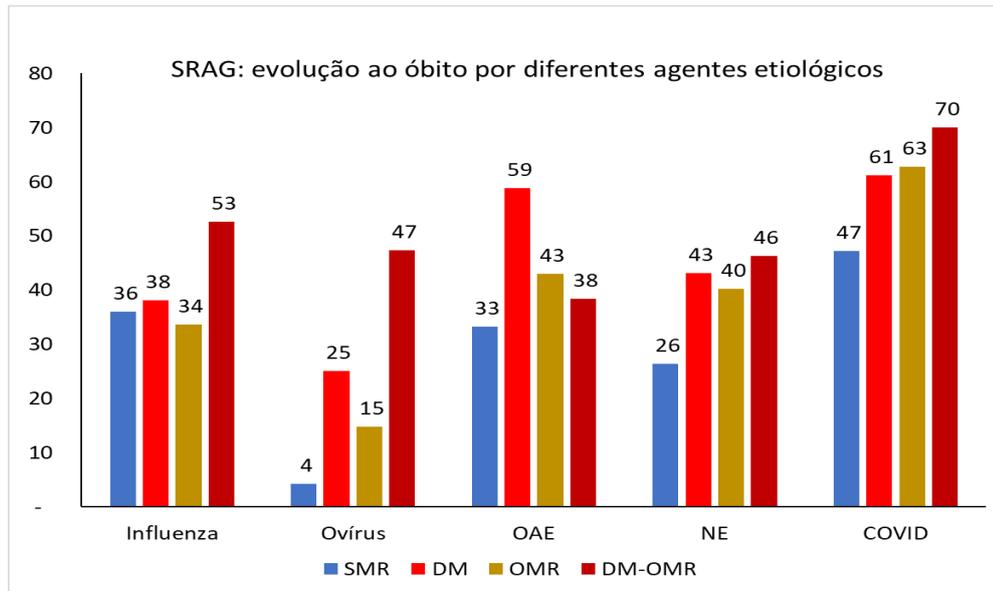
**Figura 1:** Prevalência de óbito causado por Síndrome Aguda Respiratória Grave (SRAG) em decorrência de infecção pelo vírus SARS-CoV-2 em pacientes sem histórico prévio de comorbidades que aumentem o risco de severidade da COVID-19 (SCoR), portadores somente de diabetes sem outros fatores de risco (DM), portadores de outras co-morbidades de risco, com exceção a DM (CoR) e pacientes diabéticos com pelo menos um outro fator de risco. A linha pontilhada mostra a tendência de aumento na prevalência de óbitos entre adultos SCoR, DM e CoR e DM-CoR. Fonte: dados analisados a partir do banco disponível pelo Ministério da Saúde (OPENDATASUS) de notificações de SRAG no período de janeiro a junho de 2021.

É possível que o principal elemento de associação entre maior risco de severidade por COVID-19 em pacientes diabéticos envolva alterações no sistema imune que estão presentes e são desencadeadas por esta doença (LIM *et al.*, 2021). Assim, dedicaremos agora, especial atenção ao trinômio: Diabetes, resposta imune e COVID-19.

### Diabetes e o sistema imune e COVID-19: considerações gerais

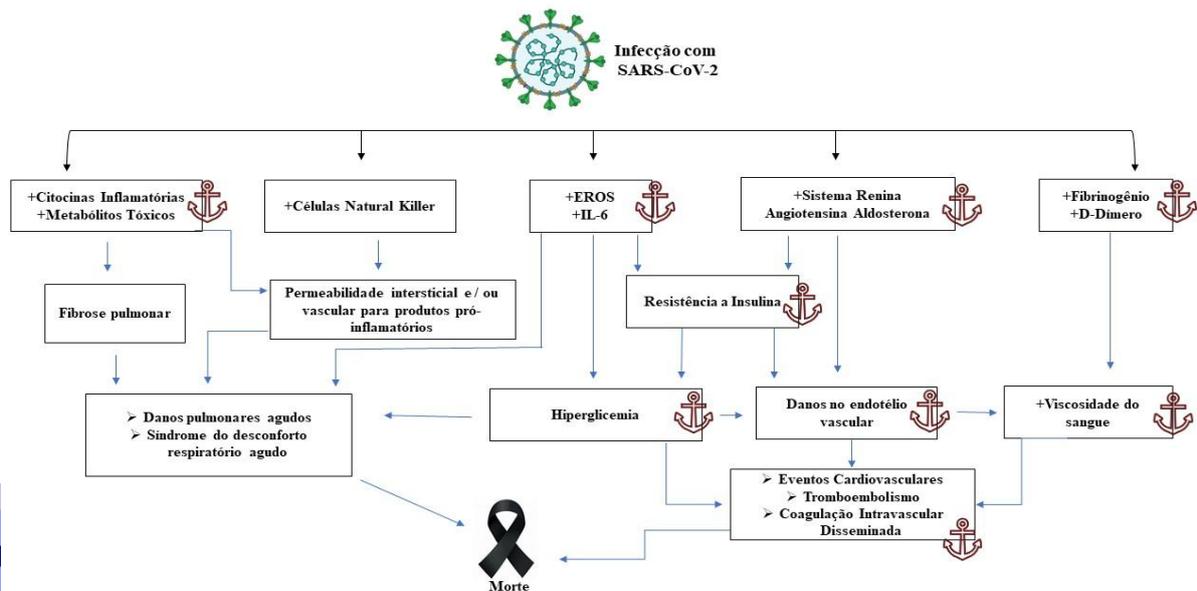
Vamos iniciar esta seção destacando que, a literatura científica sugere que a DM é também um risco de severidade para outros tipos de infecções virais, e não só para o SARS-CoV-2, incluindo aqui infecções por SARS em 2002 e MERS em 2012 (BLOOMGARDEN, 2020). Na análise preliminar dos dados de notificação da SRAG no Brasil, foi possível

visualizar associação com esta síndrome, diferentes agentes etiológicos e diabetes e evolução ao óbito (Figura 2).



**Figura 2:** Evolução ao óbito (%) em pacientes causado por Síndrome Aguda Respiratória Grave (SRAG) em decorrência de infecção pelo vírus SARS-CoV-2 em pacientes sem histórico prévio de comorbidades que aumentem o risco de severidade da COVID-19 (SCoR), portadores somente de diabetes sem outros fatores de risco (DM), portadores de outras co-morbidades de risco, com exceção a DM (CoR) e pacientes diabéticos com pelo menos um outro fator de risco. Fonte: dados analisados a partir do banco de informações disponível pelo Ministério da Saúde (OPENDATASUS) de notificações de SRAG no período de janeiro a junho de 2021.

Em todos os tipos de infecções virais a taxa de mortalidade de pacientes diabéticos com e sem outras comorbidades de risco de severidade (DM-CoR) foi elevado. É claro que, em pacientes diagnosticados com COVID-19 a mortalidade foi maior em todos os grupos e chegou a representar 70% naqueles pacientes diabéticos e com outras comorbidades (DM-CoR). Assim, não resta dúvida que a infecção por COVID-19 possui um alto impacto no paciente diabético. Com base nas evidências previamente publicadas, muitas das quais serão comentadas com um pouco mais de profundidade, foi organizada a Figura 3 que sintetiza as principais alterações que podem ser desencadeadas pela COVID-19 no paciente diabético.



**Figura 3:** Mecanismos patogênicos em pacientes com diabetes mellitus e COVID-19. As âncoras indicam mecanismos que são acentuados em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2). A infecção com SARS-CoV-2 pode levar a níveis aumentados de mediadores inflamatórios no sangue, citocinas inflamatórias e metabólitos tóxicos. Modulação da atividade de células natural killers, a produção de  $IFN\gamma$  pelas Células NK, pode aumentar a permeabilidade intersticial e / ou vascular para produtos pró-inflamatórios. Além disso, a infecção com SARS-CoV-2 leva ao aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROS). Esses efeitos levam à fibrose pulmonar, dano pulmonar agudo e síndrome do desconforto respiratório agudo. A produção de EROS e a ativação viral do sistema renina-angiotensina-aldosterona, via aumento da expressão de angiotensina II, causam resistência à insulina, hiperglicemia e dano endotelial vascular, todos contribuindo para eventos cardiovasculares, tromboembolismo e coagulação intravascular disseminada. A infecção também causa aumentos nos componentes de coagulação fibrinogênio e D-dímero, levando a aumentos na viscosidade sanguínea e dano endotelial vascular, e eventos cardiovasculares associados, tromboembolismo e Coagulação intravascular disseminada. Por fim, todos os eventos podem levar a morte. Adaptado de: Lim e colaboradores 2021.

A evolução clínica destes pacientes descritas em estudos prévios tem associado a diabetes a maior perda de peso e aumento da inflamação pulmonar com infiltrados de macrófago semelhantes aos observados na doença. Além disso, pacientes com diabetes têm uma doença grave quando infectados com infecções respiratórias (DE LUCENA *et al.*, 2020). Está bem estabelecido que a hiperglicemia pode afetar a função imunológica e levar a um estado imunológico desregulado relacionado a complicações macro vasculares do diabetes. Por este motivo, um dos principais mecanismos que parecem ligar a COVID-19 ao diabetes são as vias que regulam a função imunológica. Por exemplo, a idade é o fator de risco mais forte para o desenvolvimento de DM2 e o efeito do envelhecimento na função imunológica pode ser igualmente importante para a suscetibilidade e gravidade do COVID-19, uma vez que com o envelhecimento biológico, o sistema imune torna-se cada vez mais senescente. De fato, evidências sugerem que mudanças na composição corporal que levam ao aumento da massa gorda e perda da massa magra presentes nos idosos podem tanto aumentar o risco de desenvolvimento do diabetes. Por outro lado, pacientes diabéticos podem apresentar aceleração destas mudanças corporais que são marcos biológicos do envelhecimento (AL-SOFIANI; GANJI; KALYANI, 2019). Esta associação entre diabetes e envelhecimento parece estar relacionada com o estabelecimento de estados inflamatórios crônicos que tornam o metabolismo e sistemas corporais disfunções (REA *et al.*, 2018; FURMAN *et al.*, 2019).

Assim, a relação entre diabetes e alteração imunológica associa-se diretamente ao aumento da hiperglicemia que é característica diagnóstica chave desta doença. Em termos fisiológicos, o aumento dos níveis de glicose no sangue depois da ingestão de alimentos vai induzir a produção de insulina e secreção deste hormônio pelas células beta do pâncreas. A ligação da insulina com seus receptores presentes nas membranas celulares induz a translocação do transportador de glicose para a membrana celular e aumenta a absorção de



glicose pelas células, resultando na diminuição dos níveis de glicose no sangue. Estudos têm mostrado que, na presença de inflamação crônica pode ocorrer indução de estados de hiperglicemia (ODEGAARD; CHAWLA, 2012). Por outro lado, acredita-se que a hiperglicemia no diabetes cause disfunção da resposta imune, que não consegue controlar a disseminação de patógenos invasores via mecanismos que foram revisados em maior profundidade por Berbudi *et al.* (2020) e são sintetizados na Tabela 1.

Este conjunto de alterações indica que o paciente diabético poderia ter maior suscetibilidade a ser infectado pela COVID-19, e por apresentar a primeira linha de defesa com menor eficiência inicial da resposta antiviral, estaria mais propenso ao desenvolvimento de quadros mais severos como é o caso da SRAG (LIM *et al.*, 2021). Estes resultados parecem conflitantes uma vez que a DM ser considerada uma doença inflamatória de baixo grau, ou mesmo pelo fato de que a SRAG ser uma entidade patológica relacionada com o desencadeamento de níveis elevados de citocinas e outros marcadores inflamatórios. O que parece ocorrer é que, a ativação do sistema imune inato por um determinado agente patológico (viral, bacteriano ou fúngico) está mais comprometida no paciente diabético, já que o seu sistema inato está basal e cronicamente ativado.

**Tabela 1:** Principais alterações no sistema imune desencadeadas pela hiperglicemia do diabetes que contribui para menor controle de doenças infecciosas

Impacto da hiperglicemia do diabetes no sistema imune	Principais evidências a partir de estudos experimentais
Defeito no recrutamento de leucócitos	Em geral, na presença de uma infecção por qualquer tipo de patógeno, incluindo vírus, vai ocorrer recrutamento de leucócitos para o tecido infectado. No diabetes, este recrutamento pode ser defeituoso levando a redução na produção de citocinas inflamatórias que desencadeiam a primeira linha de resposta inflamatória inata como a CXCL1, CXCL2, IL-1B e TNFa. À migração de leucócitos para o local da infecção pode ser reduzida especificamente pelo aumento nos níveis de linfócitos citotóxicos T CD8+ que diminuem a produção de moléculas células adesivas que atraem os leucócitos para o local da infecção.
Disfunção de monócitos e macrófagos	Na presença de PAMPs ou DAMPs ocorre ativação de macrófagos residentes no tecido e também recrutamento de novos macrófagos a partir da diferenciação destas células a partir de monócitos circulantes no sangue. Esta ativação inflamatória induz inicialmente o fenótipo inflamatório M1 no qual macrófagos produzem grande quantidade de citocinas pró-inflamatórias. Na medida que a infecção ou lesão vai ser



resolvendo os macrófagos M1 mudam seu fenótipo para M2 passando a produzir maior quantidade de citocinas anti-inflamatórias que vão inibir as citocinas pró-inflamatórias e induzir a regeneração tecidual. No diabetes, ocorre um desbalanço fenotípico do macrófago, que faz com que eles logo apresentem o fenótipo M2 (anti-inflamatório) diminuindo assim a eficiência da resposta inflamatória em debelar os patógenos invasores.

A capacidade glicolítica dos macrófagos também fica reduzida após a exposição crônica a estados de hiperglicemia o que vai afetar diretamente o metabolismo e a função destas células.

A quimiotaxia e a adesão dos macrófagos no tecido infectado também ficam prejudicados no diabetes.

Supressão na produção de citocinas

Pode causar inibição na proliferação de células mononucleares do sangue periférico (CMSP) através do aumento na produção de fatores de supressão da resposta imune (TGF- $\beta$ ; TGF- $\beta$ ) via diminuição nos níveis de citocinas pró-inflamatórias como é o caso da IL-6 e anti-inflamatórias como é o caso da IL-10. Também pode causar diminuição na produção do interferon 1 (IFN-1) que é uma molécula chave na ação antiviral do organismo.

Disfunção de neutrófilos

Na presença de um patógeno, os neutrófilos são atraídos para o local da infecção onde irão atuar como células fagocíticas que envolve o aumento nos níveis de espécies reativas de oxigênio (EROs) utilizado para digerir fragmentos e componentes virais ou bacterianos. Além disto, neutrófilos liberam para o meio extracelular o conteúdo dos seus grânulos formando redes de DNA e proteína que capturam e facilitam a destruição de agentes patogênicos ou de grandes fragmentos, como é o caso dos produzidos pela lise de células induzida pela infecção viral. Estas redes são denominadas armadilhas extracelulares de DNA pelos neutrófilos (NETs = *neutrophils extracellular traps*). Estudos mostram que no diabetes ocorre diminuição nos níveis de EROs e prejuízo na formação de NETs diminuindo assim a eficiência da resposta inflamatória que é a primeira linha de defesa imune.

Disfunção dos linfócitos citotóxicos Natural-Killers (Células NK)

Na presença de células infectadas por vírus ou com fenótipo tumoral ocorre ativação das células NK que reconhecem a menor concentração de proteínas do complexo de imunohistocompatibilidade 1 (MHC-1) nas membranas celulares destas células. Esta condição induz ligação das NK com as células infectadas induzindo as mesmas a apoptose ou injetando no seu interior proteínas digestivas que irão levar a morte das mesmas. Posteriormente esta ação é reforçada pelos linfócitos CD8+ que possuem uma atividade similar. Em pacientes diabéticos podem ocorrer defeitos nos receptores de ativação das células NK como é o caso do NKG2 e NKp4. Esta condição diminui assim a eficiência antiviral contribuindo para a permanência alta da carga viral e suas consequências negativas ao organismo.

Inibição de anticorpos e efeito complemento

O sistema imune inato, na mesma medida que ataca os patógenos desencadeia a apresentação de antígenos para que o sistema imune adquirido possa produzir anticorpos específicos ao patógeno. O anticorpo produzido pode se ligar rapidamente a superfície dos



microrganismos por um processo denominado opsonização, facilitando assim a sua eliminação. Pacientes diabéticos possuem opsonização reduzida de fragmentos de C4 em condições hiperglicêmicas. Também inibem a ativação das rotas que levam a destruição mais rápida deste patógenos ou células infectadas. Ou seja, a hiperglicemia contribui para uma menor eficácia na resposta a imunização natural ou via vacinas.

---

As vias de ativação inflamatória crônica desencadeadas pela diabetes podem envolver rotas metabólicas começando pelo fato de que, a hiperglicemia induz estados de estresse oxidativo elevado, oxidação de macromoléculas que, tornam as células disfuncionais e contribuem para o aumento na concentração de resíduos metabólicos indesejáveis.

O sistema imunológico inato inclui várias moléculas de detecção de situações indesejáveis ao organismo, como é o caso de patógenos ou acúmulo de resíduos provocados por lesões teciduais. Estas moléculas de reconhecimento de fatores indesejáveis ao organismo pertencem a classes de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), que incluem os receptores de toll ligados à membrana (TLRs) e receptores de oligomerização de ligação de nucleotídeos (NLRs). Esses receptores detectam padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPs) e padrões moleculares associados ao perigo (DAMPs) presentes no espaço extracelular e intracelular. Como a glicose elevada aumenta a produção de resíduos metabólicos, em especial os NLRs ativam a rota inflamatória de células imunes, como é o caso dos macrófagos. Esta ativação pode ocorrer via a formação de um complexo multiproteico denominado inflamassoma que é desencadeado pelo receptor NLRP3 que irá estimular a produção de caspase 1, que por sua vez irá clivar pró-citocinas transformando-as em citocinas inflamatórias ativas, a começar pela interleucina IL-1 $\beta$ . Entretanto, a ativação aberrante do NLRP3 tem sido associada ao DM já que em condições de hiperglicemia pode ocorrer eventos moleculares e celulares alterados incluindo fluxo iônico, disfunção mitocondrial, danos lisossômicos e aumento nos níveis de EROs (DING *et al.*, 2019). Por este motivo, inflamações sistêmicas e locais de baixo grau e liberação de citocinas proinflamatórias têm sido implicadas no desenvolvimento e progressão da DM e nas suas complicações, como é o caso da nefropatia diabética (WADA; MAKINO, 2016).

Na medida que a hiperglicemia se estabelece, esta pode causar disfunção e apoptose das células beta-pancreáticas contribuindo para o estado de inflamação crônica diabética, que pode resultar em um quadro de resistência à insulina, uma vez que as ilhotas pancreáticas respondem aumentando sua massa celular e, portanto, sua atividade secretora deste hormônio. Além do estabelecimento de um estado de inflamação crônica de baixo grau, estudos descreveram que



o DM2 está associado a superlativação de linfócitos T. Aqui destacamos também que, embora os linfócitos T CD8 sejam essenciais para a resposta antiviral, uma vez que secretam níveis elevados IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , e os linfócitos T CD4 sejam críticos para múltiplas funções imunes, estas células parecem estar anormalmente diferenciadas nos portadores de DM2. Além disto, a resistência a insulina também pode induzir níveis basais elevados de citocinas pró-inflamatórias.

Evidências sugerem que esta condição pró-inflamatória basal encontrada em DM2 é intensificada em quadros de descontrole glicêmico. De fato, a homeostase glicêmica requer uma regulação quantitativa e temporal próxima nos diferentes órgãos corporais. Deste modo, em termos epidemiológicos está bem estabelecido que a DM com glicemia mal controlada aumenta o risco de doenças de pele, osso, olho, ouvido, gastrointestinal, trato urinário e infecções respiratórias, entre outros, com taxas significativamente aumentadas de internação e mortalidade (ERENER, 2020).

### **Impacto da diabetes na infecção viral pelo SARS-CoV-2**

Vejamos agora como a DM interage com o COVID-19 contribuindo para o desenvolvimento de quadros clínicos severos como é o caso da SRAG. A começar pelo potencial maior suscetibilidade do paciente diabético a infecção viral pelo SARS-CoV-2. Um possível mecanismo para explicar esta maior suscetibilidade diz respeito aos receptores utilizados pelo vírus para ingressar para o interior da célula hospedeira, no qual o principal é o receptor da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA-2). Este receptor está presente na membrana celular de diversos tipos de células corporais incluindo pulmão, coração, túbulos renais e vasos sanguíneos (MONTEIL *et al.*, 2020). Neste contexto, pacientes diabéticos tem maior chance de ingresso de virions nas suas células, o que potencialmente contribui para o aumento da carga viral. Evidências também sugerem que os níveis elevados de glicose no sangue poderiam aumentar as concentrações de glicose nas secreções das vias áreas predispondo as células epiteliais pulmonares a uma maior infecção pelo SARS-CoV-2 (PHILIPS *et al.*, 2020).

As células do pâncreas exócrino e endócrino também possuem receptores ECA-2, que nos diabéticos estão em concentração aumentada. Esta condição poderia levar a a exacerbação dos estados hiperglicemia dos pacientes diabéticos infectados pelo SARS-CoV-2. Por outro lado, também explicaria o porquê pacientes sem DM prévia com COVID-19 podem desenvolver estados de hiperglicemia.



Estudos *in vitro* utilizando monócitos humanos, mostraram que níveis elevados de glicose aumentam diretamente a replicação do SARS-CoV-2 e a glicólise (reações que extraem energia da glicose) apoiando a hipótese que a replicação do SARS-CoV-2 envolve aumento nos níveis de EROs e favorecimento da hipóxia. Este poderia ser um mecanismo pelo qual a hiperglicemia também favoreceria a proliferação viral nos pacientes diabéticos. Esta hipótese também é baseada em um estudo realizado em 2013, onde pesquisadores Norte- Americanos descreveram que o controle glicolítico da atividade ATPase, que são um grupo de enzimas que fornecem energia para o funcionamento das células através catalise do ATP (trifosfato de adenosina), poderia ser um mecanismo associado a regulação da infecção viral pelo vírus da influenza (LIM *et al*, 2020).

Além do contexto bioquímico e fisiológico alterado pela diabetes que poderia contribuir para a exacerbação da infecção viral, existe também uma questão farmacológica que poderia contribuir para este fenômeno. Muitos pacientes diabéticos e hipertensos e/ou cardíacos utilizam para o controle dos níveis pressóricos inibidores da ECA (IECA) ou bloqueadores do receptor de angiotensina (BRAs). Como os bloqueadores do SRASS aumentam os níveis de ECA-2 existe a preocupação de que essas drogas possam aumentar o risco de desenvolver uma forma grave e fatal da COVID-19.

Em 2010, Yang e colaboradores, postularam que a ligação do coronavírus SARS ao receptor, ECA-2, danifica as ilhotas pancreáticas e causa diabetes agudo. Os cientistas basearam-se em um estudo de acompanhamento por 3 anos, o diabetes ocorreu durante a hospitalização de 20 dos 39 pacientes que não receberam corticosteroides durante o curso da SARS. Após os 3 anos de acompanhamento, apenas 2 pacientes permaneciam com diabetes os níveis de glicose plasmática de jejum, glicose pós-prandial e insulina eram semelhantes no grupo SARS e em comparação ao grupo que não teve a infecção por SARS anteriormente pareados, o que sugere que o dano das ilhotas pelo SARS-CoV foi transitório, ou seja, parece que o SARS-CoV pode danificar ilhotas e causar diabetes mellitus agudo.

Pesquisadores, tornaram Camundongos *knockouts* para ECA-2, explicando, produziram animais geneticamente modificados nos quais os pesquisadores “desligaram” o gene da ECA-2 e assim os animais vivem sem este gene. Os resultados mostraram que os animais “sem” ECA2 forma mais suscetíveis à distúrbios de células  $\beta$  pancreáticas induzida por dieta rica em gordura do que camundongos normais, ou seja, que não foram geneticamente modificados. Esse achado e a localização da expressão de ECA-2 no pâncreas endócrino, em conjunto, sugerem que os coronavírus podem danificar especificamente as ilhotas, podendo levar à hiperglicemia.



Pirola e Sookoian em 2020, fizeram uma revisão de literatura na qual incluíram 16 estudos, totalizando 24.676 pacientes com COVID-19 e compararam pacientes com resultados críticos (4134) e não críticos (20.542). O estudo indicou que o uso de IECA ou BRAs não está associado a maior risco de morte hospitalar e / ou doença grave entre pacientes hipertensos com infecção por COVID-19. Muito pelo contrário, os pesquisadores apontaram que pacientes que utilizavam tais fármacos tinham o risco reduzido de cerca 23% de morte ou doença crítica, assim tais fármacos foram associados a um melhor prognóstico de COVID-19. Assim, ainda não existem evidências consistentes a este respeito que suscitem uma ação em nível de saúde pública voltada a substituição destes fármacos por pacientes diabéticos, hipertensos e cardíacos.

Em síntese, o conjunto destes resultados sugere então que estados hiperglicêmicos poderiam ser favorecedores da infecção por SARS-CoV-2 via diversos mecanismos. Entretanto, chamamos a atenção que estas hipóteses ainda precisam ser melhor investigadas e esclarecidas (ERENER, 2020).

### **Papel do diabetes na tempestade das citocinas associada a infecção por SARS-CoV-2**

Os três coronavírus humanos que geraram epidemias ou pandemias neste século (SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2) se replicam no trato respiratório inferior e podem, assim, causar pneumonia que, em casos graves, leva a hipóxia grave, insuficiência respiratória, falência de múltiplos órgãos, choque séptico e morte. De acordo com a revisão de Erenner (2020) a infecção pelo SARS-CoV-2 pode ser dividida em três estágios: estágio I é a fase de infecção precoce, estágio II é a fase pulmonar, e o estágio III é a fase de hiperinflamação. Nos estágios iniciais da doença, os pacientes apresentam geralmente sintomas como febre, tosse seca e dor de cabeça. Os sinais clínicos incluem linfopenia, bem como níveis elevados de IL-6, protrombina e D-dímero e Lacatato desidrogenase (LDH) leve. Na fase pulmonar, alguns pacientes desenvolvem falta de ar e imagens torácicas anormais, e transaminases elevadas estão presentes. Na fase avançada e mais grave, alguns pacientes desenvolvem a "tempestade de citocinas", levando a outras complicações, incluindo a SRAG. Marcadores inflamatórios elevados são marcas clínicas desta fase (CRP, LDH, IL-6, D-dímero, ferritina, Troponina, NT-proBNP). Entretanto, considera-se que a gravidade da doença em pacientes deve-se não apenas à infecção viral, mas também à resposta do hospedeiro.

Em alguns indivíduos a desregulação imunológica induz inicialmente a uma produção insuficiente do IFN-1 associado a um aumento nas citocinas pró-inflamatórias produzidas pelos macrófagos alveolares e a disfunção dos linfócitos CD4 e CD8. No caso, é crucial que ocorra



uma resposta bem-sucedida desencadeada pelo IF-1 para suprimir a replicação viral e a sua disseminação no estágio inicial. Como foi sintetizado na Tabela 1, pacientes DM apresentam menor eficiência na resposta das células NK em presença de infecção viral. Esta situação pode contribuir para o maior recrutamento de outras células imunes para o local da infecção incluindo neutrófilos e linfócitos, induzindo aumento na concentração neutrofilica e diminuição na concentração de linfócitos na corrente sanguínea do paciente como descrito na literatura (LIU *et al.*, 2020). Esta condição está altamente correlacionada com a gravidade da doença e frequência elevada de óbitos.

Um outro estudo realizado em camundongos com glicemia descontrolada e infectados por MERS-CoV, mostrou uma resposta imune desregulada, com maiores números de casos de doença pulmonar grave e extensa e aumento da mortalidade nestes animais em relação ao grupo controle.

Pacientes com COVID-19 também apresentam elevação de outros marcadores inflamatórios, como dímero D, ferritina e IL-6, o que pode contribuir para um risco aumentado de complicações microvasculares e macrovasculares originadas de inflamação vascular de baixo grau pacientes com diabetes mellitus subjacente. É necessário estudar se COVID-19 acelera a progressão das complicações diabéticas. Assim, a patogênese molecular da SARS-CoV-2 está relacionada ao estresse oxidativo e à inflamação, que podem contribuir para a progressão da sepse, e da síndrome respiratória aguda (Figura 3) (ERENER, 2020; LIM *et al.*, 2020).

Ademais, a ativação dependente de anticorpos das células Natural Killers (NK) resulta na secreção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo interferon-gama (IFN- $\gamma$ ). Tanto o aumento da produção de IFN $\gamma$  quanto as células NK ativadas exacerbam a inflamação sistêmica nos tecidos muscular e adiposo, estabelecendo, de maneira geral, um efeito prejudicial na captação de glicose. A ativação de proteínas inflamatórias como c-jun N-terminal kinase (JNK) e do fator de transcrição  $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ) podem alterar a sinalização da insulina diminuindo a entrada de glicose para as células, as vias JNK e NF- $\kappa\beta$  estão envolvidas na produção de citocinas pró-inflamatórias que podem, por sua vez, se tornar estímulos de ativação das vias. Ou seja, temos um ciclo vicioso formado, inflamação causa mais resistência à insulina e resistência à insulina causa inflamação.

Se a inflamação induzida pelo SARS-CoV-2 parece estar relacionada ao aumento da resistência à insulina, então, a ativação de uma grande carga de células inflamatórias também pode afetar as funções do músculo esquelético e do fígado, os principais órgãos responsivos à insulina que são responsáveis pela maior parte da captação de glicose mediada pela insulina.



Além disso, pacientes com COVID-19 grave apresentam fraqueza muscular e elevação das atividades das enzimas hepáticas, o que pode sugerir falência de múltiplos órgãos, principalmente durante uma tempestade de citocinas.

### Considerações finais

O diabetes assim como a COVID-19 é uma pandemia mundial, e a interação entre as duas pandemias ainda precisa ser mais bem estudada. Uma vez que os estudos sobre o tema ainda precisam ser desenvolvidos a longo prazo, bem como mais estudos distinguindo DM1 e DM2 precisam ser realizados. Inclusive, até o momento devido a alta prevalência do DM2 este tem recebido a maior parte da atenção da comunidade científica. Há necessidade ainda de se estudar o manejo do paciente diabético com COVID-19, e prestar atenção ainda, nos diabéticos que devido a pandemia, estão muitas vezes, fazendo menos exames e diminuindo o acompanhamento médico. O que podemos observar até aqui é que parece haver um ciclo vicioso entre as duas pandemias, com uma interação bidirecional em que a COVID-19 facilita o descontrole da glicemia, e o descontrole da glicemia tende a aumentar a gravidade da COVID-19.

Por fim, considerando as evidências publicadas na literatura e as observadas na análise preliminar do banco de informações da SRAG no Brasil, sugere-se a necessidade do estabelecimento de campanhas de prevenção a COVID-19 que sejam voltadas aos pacientes diabéticos. É fato que, 50% dos pacientes portadores de DM sem outro fator de risco conseguiram sobreviver a SRAG, como pode ser observado na Figura 1. É possível que, grande parte destes sobreviventes estivesse com a hiperglicemia controlada. Assim, mesmo que o prognóstico de óbito seja pior na presença de outros fatores de risco, o esclarecimento junto a população da necessidade de controle glicêmico pode ser uma ação que preventiva que diminua o impacto da diabetes na suscetibilidade a infecção viral e na severidade da COVID-19.

### REFERÊNCIAS

AL-SOFIANI, M. E.; GANJI, S. S.; KALYANI, R. R. Body composition changes in diabetes and aging. *Journal of diabetes and its complications*, v. 33, n. 6, p. 451–459, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2019.03.007>.

BERBUDI, A. *et al.* Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Current diabetes reviews*, v. 16, n. 5, p. 442–449, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.2174/1573399815666191024085838>.



BERTOLUCI, M. C. *et al.* Portuguese-Brazilian evidence-based guideline on the management of hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, p. 12 – 45, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7245758/>.

BLOOMGARDEN, Z. T. Diabetes and COVID-19. *Journal of Diabetes*, v. 12, p. 347–348, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13027>.

CAMARANO, A. A. Depending on the income of older adults and the coronavirus: orphans or newly poor?. Os dependentes da renda dos idosos e o coronavírus: órfãos ou novos pobres?. *Ciencia & saude coletiva*, v. 25, n. S 2, p. 4169–4176, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-812320202510.2.30042020>.

DING, S. *et al.* Mecanismos Modulatórios do NLRP3 Inflamatórios em Diabetes. *Biomoléculas*, v. 9, n. 12, p. 850, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6995523/>.

ERENER, S. *et al.* Diabetes, infection risk and COVID-19. *Molecular Metabolism*, v. 39, n. 101044, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7308743/>

FURMAN, D. *et al.* Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature medicine*, v. 25, n. 12, p. 1822–1832, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0>

Lim, S. *et al.* COVID-19 e diabetes mellitus: da fisiopatologia ao manejo clínico. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 17, n. 1, p. 11-30, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41574-020-00435-4>.

DE LUCENA, T. M. C. *et al.* Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. *Diabetes & metabolic syndrome*, v. 14, n. 4, p. 597–600, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.025>.

LIU J. *et al.* Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*, v. 55, n. 102763, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7165294/>.

Ministério da Saúde (BR). OPEN DATASUS. Banco de dados de síndrome respiratória aguda grave – SRAG 2021 – incluindo dados da COVID-19 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. Disponível em: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/bd-srag-2020>. Acesso em jul. 2021.

MONTEIL, V. *et al.* Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell*, v. 181, n. 4, p. 905-913, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7333836/>.

ODEGAARD, J. I.; CHAWLA, A. Connecting type 1 and type 2 diabetes through innate immunity. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, v. 2, n. 3, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007724>.

PHILIPS, B.J. *et al.* Factors determining the appearance of glucose in upper and lower respiratory tract secretions. *Intensive Care Medicine*, v. 29, n. 12, p. 2204–2210, 2003. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-003-1961-2>.



PIROLA, C. J.; SOOKOIAN, S. Estimation of Renin-Angiotensin-Aldosterone-System (RAAS)-Inhibitor effect on COVID-19 outcome: A Meta-analysis. *The Journal of infection*, v. 81, n. 2, p. 276–281, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.052>.

REA, I. M. *et al.* Age and Age-Related Diseases: Role of Inflammation Triggers and Cytokines. *Frontiers in immunology*, v. 9, n. 586, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00586>.

**SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2019-2020).** São Paulo: AC Farmacêutica, 2019. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>.

WADA, J.; MAKINO, H. Imunidade inata em diabetes e nefropatia diabética. *Nature Reviews Nephrology*, v. 12, n. 1, p. 13-26, 2016. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrneph.2015.175>.

WORLD HEALTH ORGANISATION (WHO). Global report on diabetes. 2016. Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257\\_eng.pdf;jsessionid=DDA069205ED84B12FF3184A695B646EB?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf;jsessionid=DDA069205ED84B12FF3184A695B646EB?sequence=1).

YANG, J. K. *et al.* Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetologica*, v. 47, n. 3, p. 193–199, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4>.



## CAPÍTULO 4 – O IMPACTO DA COVID-19 NO SISTEMA RESPIRATÓRIO

Tanize Louize Milbradt<sup>1</sup>

Augusto Yoshiro Ueno<sup>1</sup>

Neida Luiza Kaspariy Pellenz<sup>1,2</sup>

Moisés Henrique Mastella<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Laboratório de Biogenômica, Departamento de Morfologia- Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria-RS.

<sup>2</sup> Departamento de Enfermagem- Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria-RS

<sup>3</sup> Programa de Pós-Graduação em Farmacologia- Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria-RS

**Resumo:** A infecção por SARS-CoV-2, causadora da Covid-19, é de grande interesse no que tange a doenças respiratórias, considerando que esta também se configura, especialmente, como uma síndrome que acomete esse imprescindível sistema corporal. Assim, o entendimento de que a infecção possa agravar ou ser agravada por outras síndromes já existentes é uma realidade passível de análise. O capítulo aqui apresentado visa debruçar-se sobre as principais síndromes respiratórias que tendem a dificultar o tratamento, elevar a taxa de óbitos ou mesmo favorecer quadros clínicos graves em um possível evento infeccioso. Ainda, tópicos relacionados a genética e hábitos de vida, envolvendo, por exemplo, tabagismo e vitamina D, bem como a possível intervenção farmacológica ou terapia complementar utilizada, serão debatidos pelos autores.

**Palavras-Chave:** SARS-CoV-2, síndromes respiratórias, intervenções

### Introdução

Nestes últimos anos, o surto de diversos tipos de doenças infecciosas tem impactado significativamente a vida de milhões de pessoas. Essas doenças não só pressionaram nossos serviços médicos e de saúde pública, mas também sobrecarregaram economistas, cientistas e políticos em buscar condições que visem a prevenção, terapia e acompanhamento dos pacientes. Em 2020, foi dentro deste contexto epidemiológico que surgiu a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 que rapidamente se espalhou pelo mundo tornando-se a Pandemia Covid-19 que ainda está em curso. Esta doença viral possui uma grande heterogeneidade de apresentação clínica, no qual existem indivíduos clinicamente assintomáticos e aqueles que se constituem e casos leves a severos. Nos casos mais agressivos da COVID-19, existe grande risco de admissão na unidade de terapia intensiva (UTI) e de morte. Ainda que hoje seja aceito que esta enfermidade atue como uma doença sistêmica, todavia não completamente compreendida, seu



sítio de infecção primário é situado no sistema respiratório inferior, ou seja, a rede pulmonar (KHAN *et al.*, 2020).

Considerando então que o sistema respiratório agrega os principais órgãos no qual a COVID-19 tem maior impacto, neste capítulo discutiremos os seguintes tópicos: (1) fisiopatologia do SARS-CoV-2 no sistema respiratório; (2) impacto de comorbidades respiratórias prévias na trajetória clínica da infecção pelo coronavírus; (3) potenciais sequelas no sistema respiratório pós-infecção.

### **Fisiopatologia Geral do SARS-CoV-2 associada ao Sistema Respiratório**

Considerando o conjunto de infecções que afetam o ser humano, as infecções agudas do trato respiratório são as mais prevalentes independente de idade e gênero. Tipicamente estas doenças são causadas por diversos patógenos, sejam estes bacterianos e virais, entre os quais podemos citar o *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, Influenza A ou B ("a gripe"), vírus sincicial respiratório (RSV), parainfluenza, adenovírus, coronavírus, entre outros. Porém a capacidade contagiosa e de desencadear sintomas de grande gravidade destes microorganismos é diferente. Certamente, os vírus são aqueles que tem maior potencial de contágio e severidade. sendo que os mais infecciosos certamente são os desencadeados por vírus (KHAN *et al.*, 2020).

É de responsabilidade de um vírus que aconteceu no passado uma das epidemias mais mortais que atingiu a sociedade humana, denominada Gripe Espanhola que ocorreu em 1918. Esta foi causada por uma cepa do vírus da gripe (H1N1). Esta gripe se espalhou tão rapidamente para outras partes do mundo matando entre 20 a 40 milhões de pessoas em apenas oito meses. Estima-se que o vírus chegou a infectar metade da população mundial e, na ocasião causou interrupções sociais e econômicas significativas devido às paralisações das escolas e empresas. É no mínimo instigante observamos que, a Pandemia COVID-19 surge com uma mesma intensidade aproximadamente 100 anos após a Gripe Espanhola, sugerindo a necessidade de estarmos mais atentos a possibilidades de outros surtos mundiais no futuro. Isto porque, no intervalo destes 100 anos, houve epidemias um pouco mais localizadas, mas epidemiologicamente relevantes como é o caso da gripe asiática (1957), gripe de Hong Kong (1968), gripe suína (2009), e de outros coronavírus que antecederam a COVID-19 (REI *et al.*, 2011; KHAN *et al.*, 2020). De fato, o coronavírus é conhecido por causar infecções humanas desde a década de 1960. Entretanto, o seu potencial para causar epidemias mortais veio à tona apenas nestas últimas duas décadas quando ocorreu em 2002, a síndrome respiratória aguda



grave (SARS-CoV) na Ásia, e em 2011 a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) na Arabia Saudita.

As epidemias relacionadas ao primeiro SARS-Cov e a MERS-CoV acabaram levando a produção de conhecimentos, muitos dos quais puderam ser utilizados como referência no entendimento da fisiopatogenia da COVI-19. Por este motivo, já sabíamos que os coronavírus são sensíveis ao calor e a raios ultravioletas, mas podem ser armazenados por muitos anos a uma temperatura de  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ . No entanto, esses vírus podem ser inativados a  $56\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 30 min, o que é frequentemente realizado por pesquisadores. Além disso, desinfetantes contendo cloro, ácido acético e 75% de etanol também podem desativar coronavírus. A comparação dos genomas do SARS-CoV e do SARS-CoV-2 mostrou uma homologia entre 79 a 40%, o que é muito baixa, sendo identificadas 380 substituições de aminoácidos entre os dois tipos de SARS. É possível que as mutações que levaram a estas alterações nos aminoácidos sejam responsáveis pelas mudanças nas taxas de infecção, que são bem mais altas no SARS-CoV-2 (PETROSILLO *et al.*, 2020).

Entretanto, notavelmente, os sintomas, epidemiologia, período de incubação e achados radiológicos dos pacientes infectados pela COVID-19 são muito semelhantes daqueles que foram diagnosticados com a SARS. Aqui também é importante destacar que, diferentes tipos de infecções por coronavírus são comumente encontradas em vários animais domésticos, como doenças respiratórias como é o caso dos cães (coronavírus respiratório canino), infecções gastrointestinais em bovinos, caninos, peru, etc., que são tipicamente causadas por uma variedade de coronavírus, incluindo coronavírus bovino, coronavírus felino, etc (SEAH E AGRAWAL, 2020).

Por outro lado, a COVID-19 nos seres humanos afeta principalmente os tratos respiratórios e gastrointestinais superiores podendo ser responsável pelas manifestações clínicas de amplo espectro. Assim, os sintomas clínicos comuns do COVID-19 incluem febre, tosse seca e fadiga. Os sintomas menos comuns incluem dor de cabeça, tontura, dor abdominal, náuseas e vômitos. Os pacientes podem apresentar anosmia (perda de olfato), disgeusia (distorção ou perda de paladar), náusea e diarreia alguns dias antes da febre. Embora a febre seja uma pista importante da infecção por COVID-19, pode estar ausente. Estes pacientes podem evoluir para uma piora da função respiratória que indica risco de progressão da doença.

Nestes casos, um painel multidisciplinar de pneumologistas e radiologistas de 10 países estabeleceu recomendações relativas ao uso de raio-x do tórax (CXR) e tomografia computadorizada (TC) em pacientes COVID-19, indicou análise da imagem torácica. No início da doença, a TC parece ser o exame de imagem mais sensível na detecção de achados bronco-



pulmonares, que aparentam um aspecto de “vidro moído” ou consolidação bilateral nos campos pulmonares inferiores periféricos (CHUNG *et al.*, 2020). Este quadro pode evoluir para a presença de fibrose pulmonar, que costuma ser mais prevalente em idosos e estão fortemente associados a uma maior taxa de internação em UTIs. Evidências relatadas na literatura mostraram que o escore mediano da tomografia computadorizada, definido pelo grau de atenuação e consolidação em regiões pulmonares específicas, foi maior nos pacientes que morreram (YUAN *et al.*, 2020). Outros achados pulmonares anormais incluindo envolvimento de linfonodos também foram relatados nos pacientes mais graves. Um outro estudo realizado por pesquisadores italianos analisou a tomografia de 627 casos de pacientes suspeitos de infecção por COVID-19. Os resultados mostraram que nestes pacientes o aumento no diâmetro da artéria pulmonar, que é indicativo de hipertensão arterial pulmonar este fortemente associado a uma maior mortalidade. Muitos dos pacientes com comprometimento grave do sistema respiratório também apresentaram anomalias de coagulação e derrame de grandes vasos sanguíneos. Estes achados clínicos e seu impacto no prognóstico da doença serão comentados no próximo capítulo (GALLO MARIN *et al.*, 2021).

### **Caracterização radiológica respiratória na infecção por SARS-CoV-2**

Outro aspecto importante a ser analisado diz respeito aos achados radiológicos mais comuns relacionados à pneumonia por SARS-CoV-2, desfecho que ficou conhecido na origem da pandemia, quando as primeiras manifestações com pneumonia de etiologia desconhecida em Wuhan, na China, no final de 2019, foram relatadas. Por meio da análise de imagens de tomografia computadorizada (TC) de tórax de pacientes com essa condição, verificou-se que há achados bem característicos. No estágio inicial, o vírus invade e se replica no epitélio alveolar, resultando no vazamento de ar para regiões extra-alveolares, como as pleuras e regiões peribroncovasculares. Assim, há a formação de lesões, das quais as mais comuns, visualizadas em TC, são as opacidades em vidro fosco, linhas subpleurais e dilatações vasculares (ZHENG *et al.*, 2020). A figura 1 evidencia um desses padrões de acometimento pulmonar decorrente de pneumonia por COVID-19.

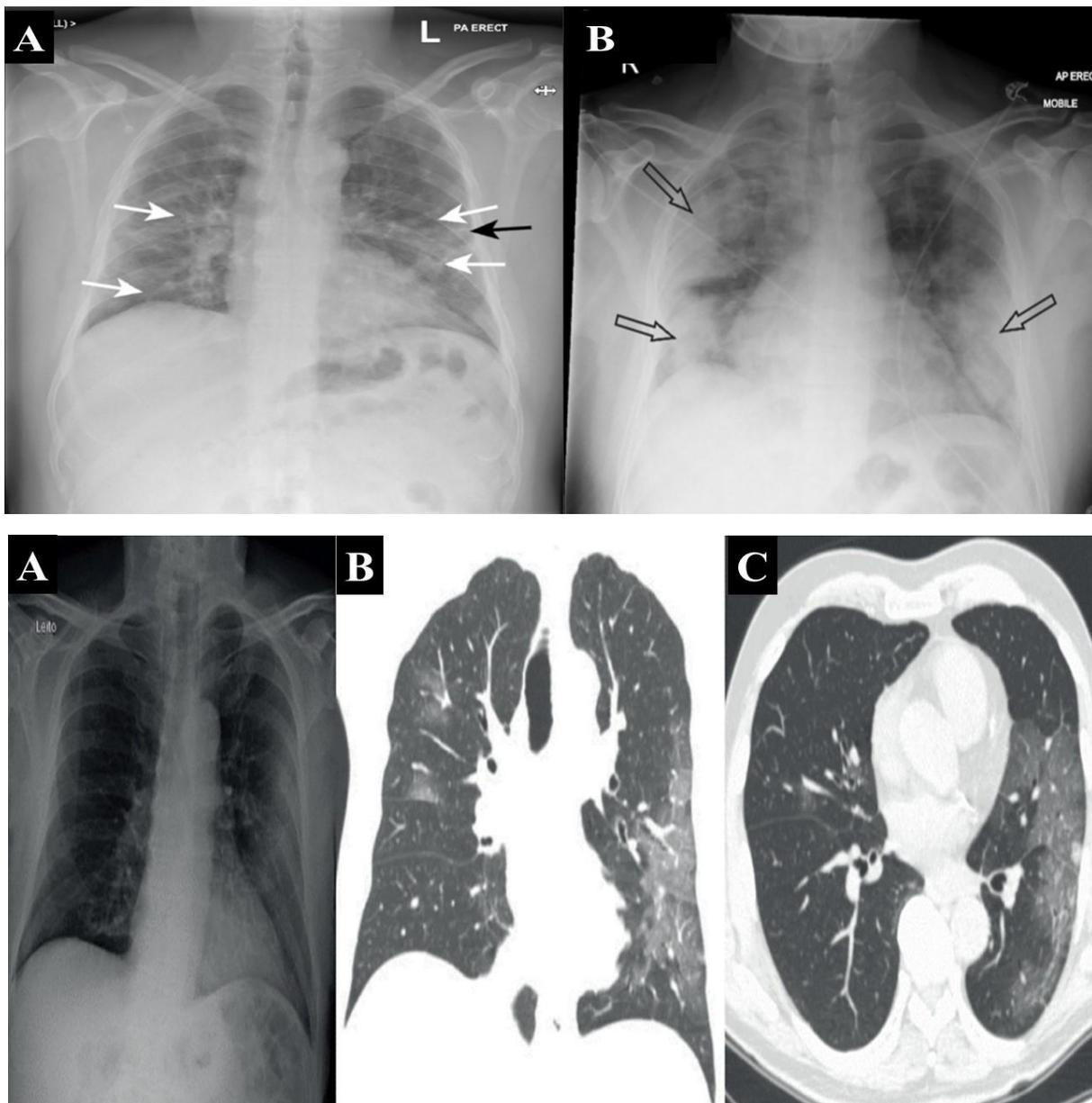
Com o progresso da doença, há ainda mais alvéolos e mucosas afetadas, bem como há espessamento das paredes dos brônquios, o que contribui para o aparecimento de broncograma aéreo com consolidações. Tais consolidações são evidenciadas na Figura 2. Os padrões de pavimento maluco ou "*crazy paving*", espessamento dos septos interlobares e reticulações (imagens lineares entrelaçadas que lembram uma rede) também ocorrem e refletem, basicamente, o envolvimento do interstício pulmonar, com a formação de edema. Há pacientes



que apresentam também linfadenopatias (isto é, o aumento palpável de linfonodos) e derrame pleural, que são manifestações extrapulmonares que podem indicar a progressão da doença e a ocorrência de deterioração com inflamação. As lesões ocorrem principalmente em áreas periféricas do pulmão, e a maioria dos pacientes com pneumonia por COVID-19 exibem achados em ambos os pulmões contrastando com os pacientes acometidos por pneumonia de etiologia diferente da infecção por SARS-CoV-2, que possuem os lobos inferiores mais acometidos em comparação com os lobos médio e superior (ZHENG *et al.*, 2020).

**Figura 1:** Imagem radiológica de pulmão de paciente com acometimento do sistema respiratório inferior decorrente da pneumonia por COVID-19. Em (A), são evidenciadas opacidades em padrão de vidro fosco nos lobos médio e inferior de ambos os pulmões, tendo ocorrência predominantemente periférica (setas brancas). A seta preta sinaliza uma opacidade linear encontrada na periferia do lobo médio do pulmão esquerdo. Em (B), há a indefinição das margens pulmonares, e as setas indicam consolidações nos dois pulmões. A letra L significa lado esquerdo do paciente e a letra R, lado direito.

Fonte adaptada de: Cleverley, J., Piper J. & Jones, M. M. (2020).



**Figura 2:** (A) Radiografia de tórax em incidência pósterio-anterior (PA) evidenciando opacidades em destaque no pulmão esquerdo. Imagens de TC (janela pulmonar) no plano coronal (B) e axial (C) demonstrando opacidades em vidro fosco em todos os lobos pulmonares, apesar de serem mais intensas no pulmão esquerdo, no qual também são visíveis pequenos focos de consolidação.

Fonte adaptada de: Moreira, B. L., Brotto, M. P. D. & Marchiori, E. (2020).

Muitos destes achados clínicos no sistema respiratório são desencadeados pela natureza da biologia viral do SARS-CoV-2. A infecção viral também leva à lesão celular por infecção viral direta das células e a sua morte. Embora vários tipos de células possam se infectar com o vírus SARS-CoV-2, em termos de dano pulmonar, a infecção e morte de células epiteliais alveolares tipo II (AEC-II) são significativas. Estas alterações contribuem fortemente para os quadros de gravidade respiratória observados em alguns pacientes com COVID-19, já que em situações saudáveis as AEC-II estabilizam e reparam a barreira epitelial, secretam prosurfactante vital e não são substituídas eficientemente. A infecção das AECs pelo vírus parece desencadear aumento na expressão de citocinas inflamatórias como o interferon B (INF-N), interleucina 6 (IL-6), IL-29 e das cicloxigenases (CXCL) 10 e 11), promover o recrutamento para o tecido respiratório de maior quantidade de células imunes, em especial macrófagos, linfócitos e neutrófilos. Estas alterações levam a ocorrência de danos alveolares difusos nas AEC-II, que pode ser o evento inicial que desencadeia a fibrose pulmonar (PARIMON *et al.*, 2020). A fibrose pulmonar, per se é considerada uma enfermidade (CID-10J84) caracterizada pela formação excessiva de tecido conjuntivo semelhante a cicatrizes, levando progressivamente ao enrijecimento e redução no tamanho pulmonar, e diminuindo assim a eficiência das trocas respiratórias. Esta condição é irreversível, está diretamente relacionada a quadros inflamatórios intensos, por este motivo a estratégia terapêutica é impedir a continuidade na formação de fibroses pulmonares.

Além da infecção das AEC-II pelo SARS-CoV-2, estudos adicionais sugeriram que os próprios macrófagos presentes no tecido pulmonar (macrófagos alveolares) seriam também suscetíveis a infecção direta pelo vírus. Esta infecção poderia resultar na ativação dos macrófagos que passariam a produzir citocinas inflamatórias de forma descontrolada, uma vez que o vírus tem a capacidade de manter o inflamassoma ativo, um agregado multiproteico que é formado dentro de alguns tipos de células imunes em resposta a PAMPs ((Padrões Moleculares Associados a Patógenos) ou DAMPS (Padrões Moleculares Associados a Danos) e que desencadeia a inflamação (CHU *et al.*, 2020).

Tanto a interrupção da superfície epitelial alveolar, via morte das AEC-II quanto a perda ou disfunção dos macrófagos alveolares provocados pelo SARS-CoV-2 podem tornar as



células endoteliais dos vasos sanguíneos que irrigam o pulmão mais suscetíveis a infecção viral direta. Como está bem estabelecido o SARS-CoV-2 utiliza a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) para facilitar a sua entrada no interior das células-alvo e iniciar a infecção. Este ingresso nas células é mediado pela proteína transmembrana serina protease 2 (TMPRSS2) e pela catepsina L, que cortam a proteína S na partícula viral permitindo sua ligação com a ACE2. Em geral, células endoteliais expressam grande quantidade de ACE2, o que as torna um alvo direto da infecção por SARS-CoV-2 (HAMMING *et al.*, 2004).

Assim, a infecção por COVID-19 pode levar a indução de apoptose, aumento de infiltrados de células mononucleares e neutrófilo no interior dos vasos. Além disto foi observado espessamento do septo pulmonar. A morte de células endoteliais tem um impacto clínico relevante, já que leva a um aumento da permeabilidade vascular contribuindo para a ampliação das lesões pulmonares. O exame do leito vascular pulmonar mostra desordem severa no COVID-19, em comparação com pacientes de controle e influenza, particularmente ocorrendo trombose generalizada e microangiopatia, ativação endotelial e angiogênese extensiva (SIDDIQI *et al.*, 2021). Este tipo de dano a arquitetura microvascular pulmonar também pode contribuir para o desenvolvimento da fibrose pulmonar (MCDONALD, 2021).

Uma outra condição clínica observada nos pacientes com COVID-19 é a chamada insuficiência respiratória hipoxêmica, relacionada com a diminuição nos níveis de surfactante. Este fenômeno pode causar atelectasia representado pelo colapso parcial do pulmão. A hemorragia alveolar difusa tradicional e a formação da membrana hialina também foram descritas nesta condição. Entretanto, a hipoxemia é a marca registrada do desarranjo pulmonar da doença, na verdade uma série de casos de pacientes COVID-19 demonstrou a presença de hipoxemia significativa ainda que sem sinais de dificuldade respiratória.

Apesar de muitos pesquisadores passarem a considerar a COVID-19 como uma doença notadamente vascular, de fato o conjunto dos resultados aqui descritos apontam por um tropismo do SARS-CoV-2 para células presentes no sistema respiratório e sua rede vascular. É claro que, este fato não limita a potencial infecção direta pelo vírus de outras células do sistema cardiovascular, tema que será discutido no próximo capítulo.

### **Covid-19 e a Síndrome do Desconforto Respiratório**

Antes da pandemia COVID-19, a SDRA representava de 10% a 15% das internações nas UTIs e 5% das internações gerais. Na América do Sul, a incidência de SDRA antes do COVID-19 foi estimada em 10,1/100 mil pessoas, na Europa, 17,9/100 mil, Austrália 34/100 mil e nos Estados Unidos 78,9/100 mil por 100.000 pessoas (MONTENEGRO *et al.*, 2021).



Entretanto, a incidência de SDRA subiu muito em decorrência da sua associação com a infecção por COVID-19. Com base nestes nos estudos conduzidos por Gattinoni *et al.* (2020 a,b,c) foram descritos dois fenótipos de pneumonia que podem afetar pacientes com COVID-19. O primeiro fenótipo foi denominado Tipo 1 ou Tipo L no qual o paciente não apresenta quadro de síndrome aguda grave desconforto respiratório (SDRA). Neste caso, a hipóxia pulmonar não é tão grave. Já o tipo 2 ou H representa uma SDRA típica.

A SDRA é definida como o início rápido de edema pulmonar não cardiogênico resultando em insuficiência respiratória e hipoxemia. Entretanto, a sua apresentação clínica é altamente variável. A ocorrência de algumas complicações iniciais pode justificar a imediata internação hospitalar a fim de evitar a rápida deterioração das condições clínicas e a piora aguda da insuficiência respiratória ainda na primeira semana que os sintomas aparecem. A SDRA pode ocorrer em média de 9 a 12 dias após o início dos sintomas e até dois dias após a internação hospitalar. Pacientes idosos e com co-morbidades prévias são aqueles que apresentam maior risco de SDRA, especialmente no caso da hipertensão, diabetes mellitus do tipo 2, presença de litemonia, testes hepáticos e coagulatórios anormais, em especial alongamento do tempo da protrombina (TP) e elevação na concentração de D-dímeros no sangue. O aumento nos níveis da ferritina, também são fatores preditores de SDRA e morte.

Em termos clínicos e radiográficos, os pacientes com SDRA geralmente apresentam dispneia, taquipneia e cianose, indicando que vários órgãos como o coração e o cérebro podem funcionar de forma inadequada. Técnicas de imagem como a TC relacionadas aos sintomas de SDRA são muitas vezes uma ferramenta confiável para o diagnóstico COVID-19. Neste caso, os achados mais comuns são opacidades difusas semelhante a de vidros moídos presentes em 86% dos casos, infiltrados focais bilaterais, presentes em 75% dos casos, infiltrados envolvendo lóbulos múltiplos, presentes em 71% dos casos e outras consolidações, presentes em (29% dos casos).

Acredita-se que a hipoxemia presente na SDRA esteja relacionada ao fluxo sanguíneo prejudicado e à vasoconstrição pulmonar hipóxica grave, associada a conformidade pulmonar marcadamente reduzida ( $< 40$  ml/cmH<sub>2</sub>O), eufria pulmonar alta, alto peso pulmonar ( $> 1,5$  Kg) e alta capacidade de recrutamento pulmonar. Entretanto, um grande obstáculo para reduzir a mortalidade causada pela SDRA é que o tratamento atual ainda está limitado a medidas preventivas, como o uso de ventilação protetora pulmonar.

Além deste quadro clínico, não raro a SDRA está associada a “tempestade de citocinas” descrita no capítulo 1, que envolve grande quantidade de células mononucleares, neutrófilos e macrófagos nos tecidos pulmonares, e grande elevação na concentração de citocinas pró-



inflamatórias no sangue periférico. Um estado pro trombótico e um aumento acentuado de fibrinogênio e fibrinogênio também é um achado clínico que pode levar a situações de hipercoagulação (NAVAS-BLANCO E DUDARYK, 2020).

Fan *et al.* (2020) compilaram uma série de recomendações associadas com o manejo da SDRA que são sintetizadas a seguir: Os autores inicialmente destacam que a heterogeneidade clínica e biológica contribui substancialmente para a complexidade do manejo da síndrome. Por exemplo, subfenótipos hiperinflamatórios versus hipoinflamatórios podem responder de forma diferente. Identificar a capacidade de recrutamento com uma técnica simples de cabeceira pode ajudar a adaptar o gerenciamento ventilatório em pacientes com SDRA incluindo aqueles com COVID-19. No entanto, a aplicação de uma abordagem fisiológica personalizada não necessariamente equivale a melhores resultados com esse tratamento. Da mesma forma, uma apresentação atípica da ARDS não significa necessariamente que o paciente responderá de forma diferente a um regime típico de tratamento.

Apesar da ventilação limitada ao volume e a pressão se mostrar inicialmente eficaz no manejo de pacientes com clínica heterogênea da SDRA, alguns dados sugerem que pacientes com resposta inflamatória mais robusta, o que é comum na COVID-19 tem risco de desenvolverem lesões pulmonares induzidas pela ventilação. Aqui não vamos abordar com mais profundidade as considerações relacionadas com o manejo da SDRA envolvendo ventilação mecânica e outras estratégias terapêuticas, mas salientamos que, este é um tópico que deve ser estudado em maior profundidade pelos profissionais da área da saúde, principalmente médicos que estão na linha de frente do tratamento hospitalar da COVID-19.

A seguir vamos revisar o impacto de condições clínicas respiratórias e do tabagismo na evolução da COVID-19.

### **A DPOC no curso clínico da COVID-10**

Estudos demonstraram que a forma severa da doença foi associada a pacientes com histórico de fumante, bem como a outras comorbidades, como DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica), diabetes, hipertensão, doença coronariana, doença cérebro-vascular e câncer (LI *et al.*, 2021). Quanto aos sintomas clínicos e achados laboratoriais, uma diferença significativa entre pacientes graves e não graves foi verificada em relação à presença de febre e dispnéia, sinais e sintomas clínicos que estão significativamente associados à forma grave da COVID-19. Além disso, comparativamente a pacientes com doença branda, os internados em UTI possuem mais complicações, além de níveis de mortalidade mais elevados e taxas de alta hospitalar mais lentas (LI *et al.*, 2021). A seguir faremos algumas considerações sobre os



fatores genéticos predisponentes ao desenvolvimento de um quadro respiratório grave, das características clínicas e laboratoriais associadas, bem como da análise de imagens radiológicas de pneumonia desencadeada por essa condição. Por fim, serão abordadas as terapias farmacológicas e complementares que vêm sendo estudadas no contexto da COVID-19.

Em relação à associação entre a genética e as síndromes respiratórias da doença causada pelo SARS-CoV-2, ainda não se entende ao certo os motivos pelos quais ela se apresenta de forma tão variável entre os indivíduos infectados pelo vírus. Sendo assim, o genoma, como conjunto de toda informação hereditária intrínseca e única para cada ser humano, vem sendo estudado na tentativa de encontrar genes possivelmente envolvidos nas diferenças de desenvolvimento da doença. Neste sentido, diversos estudos vêm analisando polimorfismos de nucleotídeo único, na busca de identificar *locus* gênicos, entre eles, podem ser citados: O *locus* 3p21.32, tratando-se das variantes GA ou G da inserção-deleção rs11385942. Neste, estão compreendidos seis genes (SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6, e XCR1), cujas expressões se encontram alteradas na presença do alelo de risco GA. Desta forma, foi possível descobrir maior probabilidade da necessidade no uso de ventilação mecânica bem como de suplementação de oxigênio, quando na presença do alelo de risco. Outro, coincide com o *locus* relacionado à tipagem sanguínea ABO, 9q39.2, sendo que as análises demonstraram provável fator protetor relacionado ao tipo sanguíneo O e fator de risco relacionado ao tipo A (The Severe Covid-2019 GWAS Group, 2020).

Ainda, um fator genético possivelmente relacionado aos diferentes prognósticos da COVID-19 diz respeito à Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). Sabe-se que há o polimorfismo do gene da ECA (Enzima Conversora de Angiotensina), no qual ocorre uma inserção (I) ou uma deleção (D) de um fragmento genético, resultando nos genótipos DI, DD e II. Essa diferenciação implica em variações na concentração sérica de ECA, sendo mais elevada nos indivíduos DD, menos elevada nos indivíduos II e intermediária nos indivíduos DI. Quanto à etnicidade, o genótipo DD se destaca novamente por ser mais prevalente em asiáticos, quando comparado com caucasianos e africanos. No contexto da COVID-19, o genótipo DD é fortemente associado com maiores taxas de mortalidade e prevalência de SDRA na UTI, evidenciando que o risco de morte por essa síndrome respiratória impacta mais asiáticos do que caucasianos. Dessa forma, sugere-se que os genótipos da ECA podem ser úteis para prever o risco de evolução para SDRA e, ainda, para ajudar no manejo, tendo em vista a utilização de inibidores da ECA como possível terapia para esses pacientes (PABALAN *et al.*, 2021).



### **Tabagismo e a infecção por SARS-CoV-2**

Além de fatores genéticos, a análise das características clínicas, laboratoriais e radiológicas das síndromes respiratórias associadas à COVID-19 também se faz necessária nesse contexto de pandemia. Uma dessas características diz respeito ao tabagismo. Já são amplamente conhecidos pela sociedade os incontáveis efeitos deletérios causados pelo cigarro. Desta forma, com o aparecimento do novo coronavírus, a comunidade científica vem buscando comprovar uma possível relação significativa entre o ato de fumar e a maior probabilidade no desenvolvimento de casos graves e na necessidade de hospitalização. Este seria o resultado esperado das pesquisas, considerando todas as alterações importantes através de todo trato respiratório, no entanto, os estudos envolvendo esta temática sugerem uma hipótese um pouco mais complexa.

Para compreender esta relação, podemos imaginar dois grupos, sendo o primeiro, a população geral (P) e, o segundo, uma amostra (A) de pacientes já internados pela COVID-19. Dentre o grupo A, os dados seguem o esperado, de forma que a prevalência de quadros graves é maior em indivíduos fumantes do que não fumantes. Entretanto, quando comparamos a porcentagem de indivíduos fumantes do grupo A (%A) com a porcentagem de fumantes do grupo P (%P), o resultado não se apresenta de forma tão intuitiva, de forma que a %A é menor que a %P. Caso o cigarro fosse um fator somente de risco para um pior prognóstico, o esperado seria uma %A superior (ou ao menos igual) à %P. Ou seja, o cigarro em si não significaria uma maior probabilidade de internação, no entanto, caso fosse necessária, ele poderia aumentar o risco de quadros mais severos (FARSALINOS *et al.*, 2021).

Uma hipótese plausível que pode explicar este fato curioso está ligada às propriedades anti-inflamatórias da nicotina e aos receptores nicotínicos de acetilcolina. O mecanismo anti-inflamatório colinérgico (que pode ser ativado pela nicotina) atua de forma reflexa para modulação imunológica e dificultando a ocorrência de um quadro hiper-inflamatório, tal como a tempestade de citocinas causada pela COVID-19. Por outro lado, uma vez internado, o indivíduo já não tem acesso à nicotina (ao menos que seja adotada um tratamento de reposição), podendo culminar em uma interação entre o vírus SARS-CoV-2 e os receptores nicotínicos, causando desregulação deste mecanismo e uma resposta imune descontrolada (FARSALINOS *et al.*, 2021). Contudo, ainda devem ser realizados novos testes para comprovar os efeitos da nicotina no organismo durante a infecção pelo vírus e não ignorar todos os outros efeitos negativos causados por ela e pelo fumo.

### **As síndromes respiratórias prévias e a infecção por SARS-CoV-2**



Diferentemente da questão do fumo, pouco se sabe sobre a correlação entre a DPOC e a COVID-19, porém os poucos estudos realizados envolvendo este tema afirmam a necessidade de atenção especial para este grupo de risco. A DPOC, como o próprio nome sugere, é uma doença crônica e sem cura que afeta, principalmente, as vias aéreas e os alvéolos pulmonares, dificultando a efusão gasosa. Ela se desenvolve, normalmente, em indivíduos fumantes e se mantém pelo resto da vida, mesmo que o paciente seja capaz de abandonar o hábito de fumar.

Desta forma, uma vez relacionada ao fumo, assim como apresentado anteriormente, são poucos os casos de COVID-19 concomitante a um quadro de DPOC, no entanto, indivíduos que apresentem ambas as doenças tendem a se enquadrar em quadros clínicos muito mais severos e com maiores taxas de mortalidade que o restante da população (XIAO *et al.*, 2020).

Já a asma, assim como no caso do uso de cigarro, causa alterações importantes em todo trato respiratório. Ademais, estudos correlacionando esta doença respiratória crônica com o novo coronavírus têm encontrado resultados relativamente anti-intuitivos.

Vários são os estudos que vêm sugerindo que a asma como morbidade não possuiria efeitos prejudiciais aos pacientes infectados por coronavírus. Isto poderia estar associado à diminuição da ECA 2 devido à resposta inflamatória tipo 2. Isto ocorre principalmente na asma alérgica e diminuiria a probabilidade da infecção pelo vírus, uma vez que o SARS-CoV-2 depende dos receptores ECA 2 para invadir as células. Entretanto, existem casos em que a asma pode causar aumento do número de receptores ECA 2, podendo causar um quadro desastroso de COVID-19 (LEE *et al.*, 2020).

Lee e colaboradores (2020) ainda aponta que, em pacientes internados por SARS-CoV-2 e afetados por asma, a gravidade da doença não se mostrou significativamente afetada pela severidade da asma, ainda assim, a existência desta como comorbidade nestes indivíduos resultou em maiores taxas de mortalidade, de necessidade de ventilação mecânica e de cuidado intensivo, principalmente em asma moderada ou severa.

Resumidamente, poucos seriam os pacientes asmáticos internados por COVID-19, porém, nestes, a asma se mostraria como fator consistente para maior severidade da doença.

Nesse contexto de maior gravidade da doença, uma apresentação comum da COVID-19 é a SDRA. Além de possuir um polimorfismo importante, como já mencionado, destaca-se que cerca de 42% dos pacientes hospitalizados desenvolvem a SDRA, sendo uma consequência do transporte ineficiente de oxigênio pulmonar resultante da lesão pulmonar aguda (LPA). A mortalidade por essa condição se concentra em torno de 35%, o que normalmente ocorre por falência múltipla de órgãos, a despeito do manejo adequado da sepse e dos esforços para prover suporte ventilatório adequado (PABALAN *et al.*, 2021).



Apesar de a maioria das pessoas infectadas com o SARS-CoV-2 apresentarem doença leve a moderada, algumas delas podem sofrer SDRA, como já citado, podendo evoluir para insuficiência respiratória (IR), quando são necessárias intervenções como o uso de ventilação mecânica. A insuficiência respiratória é definida a partir da razão entre a pressão parcial de oxigênio arterial e fração inspirada de oxigênio (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) menor que 300 milímetros de mercúrio (mmHg), o que corresponde ao valor limiar para a SDRA, conforme a definição de Berlim. Um dos principais mecanismos que contribui para esse desfecho é a excessiva produção de citocinas e quimiocinas inflamatórias, que desempenham um papel importante na lesão dos tecidos nos órgãos infectados, principalmente nos pulmões (JORGENSEN *et al.*, 2020). O estudo de Jorgensen (2021) evidenciou que os altos níveis plasmáticos de citocinas de pacientes com COVID-19 hospitalizados em comparação com o grupo controle saudável revelou uma associação positiva com a severidade da doença, expressa pela IR, necessidade de internação em UTI e/ou sinais de hiper-inflamação no sangue periférico. A interleucina 6 (IL-6) e a proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1) mostraram-se marcadamente elevadas nos pacientes com IR, além de correlacionados inversamente com a razão PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. Além dessas duas citocinas, o antagonista de receptor de interleucina 1 (IL-1RA) e a quimiocina IP-10 também parecem desempenhar papel relevante na patogênese da COVID-19. Apesar dessas citocinas inflamatórias do plasma serem muito heterogêneas quanto a funções biológicas, elas podem servir como biomarcadores no diagnóstico, manejo e prognóstico de doenças graves inflamatórias. Assim, sugere-se que a IL-6 e a MCP-1, principalmente, deveriam ser analisadas quanto à capacidade de prever a evolução da doença em pacientes com COVID-19 e IR, bem como devem ser exploradas como alvos para imunoterapia com antagonistas (JORGENSEN *et al.*, 2020).

Nos quadros graves de COVID-19, diminuição de linfócitos e aumento de macrófagos são, também, duas características marcantes, havendo alta taxa de liberação de citocinas pró-inflamatórias. Sendo assim, a doença vem sendo associada às síndromes de liberação de citocinas (ou tempestade de citocinas), além das síndromes hiperferritinêmicas e distúrbios hipercoaguláveis, intensificado lesões alveolares e comprometendo pequenos vasos por microtrombos (CARUBBI *et al.*, 2021).

A ferritina é uma proteína de reserva de ferro sintetizada principalmente pelo fígado. Certos estudos (CARUBBI *et al.*, 2021) indicam que durante a infecção por SARS-CoV-2, níveis mais elevados de ferritina podem estar associados também ao aumento do fibrinogênio (elemento coagulante), LDL (colesterol) e pró-calcitonina (hormônio regulador de cálcio).



Desta forma, vem sendo testada a correlação entre os níveis elevados de ferritina e o acometimento do sistema pulmonar. Já existem dados estatísticos indicando que essa relação é positiva, de forma que, em pacientes com níveis elevados desta proteína possuiriam maior nível de acometimento (CARUBBI *et al.*, 2021).

Ainda assim, em linhas gerais, estes pacientes demonstraram baixas taxas de mortalidade ou de necessidade de cuidado intensivo, sugerindo uma boa evolução. Cabe adicionar que idade e gênero não se mostraram como fatores relevantes na associação entre os níveis de ferritina e o acometimento pulmonar (CARUBBI *et al.*, 2021).

### **Níveis plasmáticos de Vitamina D no contexto clínico da infecção por SARS-CoV-2**

Outra característica clínica relevante nos pacientes com COVID-19 diz respeito aos achados laboratoriais. A vitamina D, nesse sentido, possui papel relevante e é objeto de estudo de diversas análises no contexto da pandemia. Além de papel relevante no metabolismo ósseo, esse hormônio esteroide desempenha funções imunes: ele regula o crescimento e diferenciação de muitos tipos celulares envolvidos na atividade imunológica, bem como possui propriedades anti-inflamatórias e imunorreguladoras. Assim, a deficiência de vitamina D vem sendo associada com o aumento da incidência de doenças autoimunes, de infecções respiratórias, de pneumonia e também de tuberculose (SULLI *et al.*, 2021). Baixos níveis dessa vitamina também se correlacionam com cursos mais longos de infecção respiratória aguda, sendo que a suplementação de vitamina D diária teria um efeito protetivo contra essas infecções (GRIFFIN *et al.*, 2021).

A deficiência da vitamina D tem sido associada também com a infecção pelo SARS-CoV-2, pois há evidências que apontam um maior risco do desenvolvimento da doença, maior risco de gravidade, maior frequência de hospitalização em UTI e maior risco de morte, o que interfere, portanto, no prognóstico da COVID-19. Em estudo recente, verificou-se que concentrações mais baixas de vitamina D foram encontradas nos pacientes com COVID-19, comparativamente com aqueles sem a doença. Ainda, verificou-se uma correlação positiva entre vitamina D e parâmetros respiratórios, como a pressão parcial de oxigênio arterial (PaO<sub>2</sub>), saturação de oxigênio (SO<sub>2</sub>) e razão PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, revelando menor dano alveolar e hipoxemia. A gravidade do envolvimento pulmonar visto radiologicamente também foi menor nos pacientes com níveis mais altos desse hormônio (SULLI *et al.*, 2021).

Apesar de o mecanismo pelo qual essa vitamina interfere na progressão da doença não ser totalmente esclarecido, é sugerido que o metabólito ativo, a 1,25(OH)<sub>2</sub>-D, desempenha um papel anti-viral importante. Sabe-se que ocorre a modulação da expressão dos receptores *toll-*



*like* (moléculas de superfície, presentes na células de defesa dos hospedeiros) e das células NK (chamadas de “exterminadoras naturais”, que atuam na linha de defesa inata), bem como a supressão da hiper expressão de citocinas pró-inflamatórias. Além disso, o metabólito ativo da vitamina D induz a liberação de peptídeos antimicrobianos, como é o caso da catelicidina, que leva à destruição viral, à remoção dos patógenos e facilita o recrutamento de monócitos, macrófagos, neutrófilos e células dendríticas. Ainda, a vitamina D regula a maturação dessas células dendríticas e sua habilidade de apresentar antígenos para as células T, fato que culmina na mudança dos perfis pró-inflamatórios, denominados Th1 e Th17, para os perfis Th2 e Treg, inibindo, assim, os processos pró-inflamatórios (Sulli *et al.*, 2021).

Como citado anteriormente, o SARS-CoV-2 usa como receptor de entrada na célula a ECA 2. Nos pulmões, há uma variedade de tipos celulares que expressam essa enzima e, portanto, podem ser infectadas pelo vírus. Muitas dessas células desempenham o papel importante de produzir o surfactante, uma substância necessária para regular a tensão de superfície do alvéolo. Quando as células alveolares são infectadas pelo SARS-CoV-2, porém, há supressão da produção de surfactante, o que resulta em perda celular, podendo culminar, posteriormente, em dano pulmonar e insuficiência respiratória. Há indícios de que este dano poderia ser prevenido pela vitamina D, já que foi demonstrado *in vitro* que a 1,25(OH)<sub>2</sub>-D induz a proliferação de pneumócitos tipo II, tipos celulares responsáveis pela produção do surfactante nos pulmões. Dessa forma, sugere-se que a deficiência de vitamina D está associada com envolvimento mais severo dos pulmões, maior duração da COVID-19 e, ainda, maior risco de morte, principalmente nos pacientes idosos, população que, naturalmente, possui níveis mais baixos da 1,25(OH)<sub>2</sub>-D (Sulli *et al.*, 2021). Entretanto, ainda não há evidências suficientes para a recomendação da suplementação de vitamina D como prevenção ou tratamento da doença (GRIFFIN *et al.*, 2021).

### **Potenciais sequelas no sistema respiratório associada a infecção por SARS-CoV-2**

Para melhorar os desfechos de saúde, a identificação e validação de fatores que predizem a progressão da doença COVID-19 é vital. Enquanto os ensaios clínicos para agentes antivirais seguros e eficazes estão em andamento, e os programas de desenvolvimento de vacinas estão sendo acelerados, sequelas de longo prazo da infecção pelo SARS-CoV-2 tornaram-se cada vez mais reconhecidas e preocupantes. Embora os tratos respiratórios superior e inferior sejam os principais locais de entrada de SARS-CoV-2 no corpo, resultando em pneumonia COVID-19 como a apresentação mais comum, danos pulmonares agudos



podem ser seguidos por fibrose pulmonar e comprometimento crônico da função pulmonar, com qualidade de vida prejudicada (WANG *et al.*, 2020).

Fatores como idade, comorbidades, resposta imune, achados radiográficos, marcadores laboratoriais e indicadores de disfunção de órgãos podem prever individual ou coletivamente piores resultados. No entanto, a dificuldade de prever a gravidade da doença COVID-19 é sublinhada pelo fato de que o SARS-CoV-2 parece ter tropismo para diversos tecidos, incluindo principalmente o trato respiratório, mas também o cérebro, endotélio, coração, rim e fígado. A identificação de fatores que predizem complicações do COVID-19 é fundamental para orientar o cuidado clínico, melhorar os resultados dos pacientes e alocar recursos escassos.

### Considerações Finais

Há muito ainda a ser compreendido sobre os efeitos duradouros da infecção respiratória viral grave causado pela COVID-19, em especial o desenvolvimento e tratamento de condições clínicas como é o caso da fibrose. O vírus SARS-CoV-2 aparece único entre os coronavírus em sua alta taxa de transmissão, padrão atípico de resposta inflamatória, faixa de gravidade da doença por infecção e distribuição dos infectados, com os jovens apenas levemente impactados. Os dados clínicos apresentados na revisão sobre o tema feita por McDonald (2020) sobre os desfechos dos pacientes de infecções respiratórias com um histórico de casos mais longos demonstram uma faixa desde a recuperação completa até a fibrose estável ou doença duradoura.

À medida que o número de ensaios clínicos aumenta, e os estudos básicos de bancada são concluídos, os mecanismos celulares subjacentes à resposta fisiopatológica à infecção pelo SARS-CoV-2 começarão a ser elucidados e refinarão a compreensão atual dos riscos do COVID-19 e a estratégia para seu tratamento.

### REFERÊNCIAS

CAO, B. *et al.* A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe COVID-19. **N Engl J Med**, v. 382, n. 19, p. 1787-1799, 2020. Disponível em: <doi: 10.1056/NEJMoa2001282>.

CARUBBI, F. *et al.* Ferritin is associated with the severity of lung involvement but not with worse prognosis in patients with COVID-19: data from two Italian COVID-19 units. **Sci Rep**, v. 11, n. 4863, p. 1-11, 2021. Disponível em: <doi: 10.1038/s41598-021-83831-8>.

CHU, H.; CHAN, J. F.; WANG, Y. Y.; UEN, T. T. *et al.* Comparative Replication and Immune Activation Profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in Human Lungs: An Ex Vivo Study With Implications for the Pathogenesis of COVID-19. **Clin Infect Dis**, v. 71, n. 6, p. 1400-1409, 2020.



CHUNG, M.; BERNHEIM, A.; MEI, X. et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). **Radiology**, v. 295, n. 1, p. 202-207, 2020

CLEVERLEY, J. *et al.* The role of chest radiography in confirming COVID-19 pneumonia. **BMJ**, v. 370:m2426, p. 1-9, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1136/bmj.m2426>.

DEQUIN, P. *et al.* Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19. **JAMA**, v. 324, n. 13, p. 1-9, 2020. Disponível em: <doi: 10.1001/jama.2020.16761>.

FAN, E.; BEITLER, J. R.; BROCHARD, L.; CALFEE, C. S.; FERGUSON, N. D.; SLUTSKY, A. S.; BRODIE, D. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? **Lancet Respir Med**, v. 8, p. 816-821, 2020. Doi: 10.1016/S2213-2600(20)30304-0.

FARSALINOS, K. *et al.* Smoking prevalence among hospitalized COVID-19 patients and its association with disease severity and mortality: an expanded re-analysis of a recent publication. **Harm Reduct J**, vol. 18, no. 9, p. 1-9, 2021. Disponível em: <DOI: 10.1186/s12954-020-00437-5>.

GALLO MARIN, B.; AGHAGOLI, G.; LAVINE, K.; YANG, L.; et al. Preditores de COVID-19 gravidade: Uma revisão da literatura. **Reverendo Med Virol**, v.31 (1), p.1-10, 2021. Doi: 10.1002/rmv.2146.

GATTINONI, L.; CHIUMELLO, D.; CAIRONI, P.; BUSANA, M.; ROMITTI, F.; BRAZZI, L.; et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? **Intensive Care Med**, v. 46, n. 6, p. 1099–1102, 2020. Doi: 10.1007/s00134-020-06033-2

GATTINONI, L.; CHIUMELLO, D.; ROSSI, S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? **Critical care (London, England)**, v. 24, n. (1):154, 2020. Doi: 10.1186/s13054-020-02880-z.

GATTINONI, L.; COPPOLA, S.; CRESSONI, M.; BUSANA, M.; ROSSI, S.; CHIUMELLO, D. Covid-19 does not Lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 201, n. 10, p. 1299–1300, 2020. Doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE.

GRIFFIN, G. *et al.* Perspective: Vitamin D supplementation prevents rickets and acute respiratory infections when given as daily maintenance but not as intermittent bolus: implications for COVID-19. **Clin Med**, v. 21, n. 2, p. 144-149, 2021. Disponível em: <DOI: 10.7861/clinmed.2021-0035>.

HAMMING, I.; TIMENS, W.; BULTHUIS, M.; LELY, A.; NAVIS, G.; VAN GOOR, H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. **J Pathol**, v. 203, n. 2, p. 631–637, 2004.

JORGENSEN, M. *et al.* Increased interleukin-6 and macrophage chemoattractant protein-1 are associated with respiratory failure in COVID-19. **Sci Rep**, v. 10, n. 21697, p. 1-11, 2020. Disponível em: <doi: 10.1038/s41598-020-78710-7>.

KHAN; M.; ADIL, S. F.; ALKHATHLAN, H. Z.; TAHIR, M. N.; SAIF, S.; KHAN, M.; KHAN. S. T. COVID-19: A Global Challenge with Old History, **Epidemiology and Progress So Far. Molecules**, v. 26 (1), n. 39. 2020. Doi: 10.3390/molecules26010039.



LEE, S. C. *et al.* Impact of comorbid asthma on severity of coronavirus disease (COVID-19). **Sci Rep**, v. 10, n. 21805, p. 1-9, 2020. Disponível em: <doi: 10.1038/s41598-020-77791-8>. :

LI, J. *et al.* Meta-analysis investigating the relationship between clinical features, outcomes, and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pneumonia. **Am J Infect Cont**, v. 49, n. 1, p. 82-89, 2021. Disponível em: <doi: 10.1016/j.ajic.2020.06.008>.

LIU, J. *et al.* Corticosteroid treatment in severe COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. **J Clin Invest**, v. 130, n. 12, p. 6417-6428, 2020. Disponível em: <doi: 10.1172/JCI140617>.

MCDONALD, L. T. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? **Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol**, v. 320, n. 2, p. 257-L265, 2021. Doi: 10.1152/ajplung.00238.2020.

MONTENEGRO, F.; UNIGARRO, L.; PAREDES, G.; MOYA, T.; et al. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) caused by the novel coronavirus disease (COVID-19): a practical comprehensive literature review. **Expert Rev Respir Med**, v. 15, n. 2, p. 183-195, 2021. Doi: 10.1080/17476348.2020.1820329.

MOREIRA, B. L.; BROTTTO, M. P. D.; MARCHIORI, E. Chest radiography and computed tomography findings from a Brazilian patient with COVID-19 pneumonia. **J Brazil Soc Trop Med**, v. 53, e. 0143, p. 1-2, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1590/0037-8682-0134-2020>.

NAVAS-BLANCO, J. R.; DUDARYK, R. Management of Respiratory Distress Syndrome due to COVID-19 infection. **BMC Anesthesiol**, v. 20, n. (1):177, 2020. Doi: 10.1186/s12871-020-01095-7.

PABALAN, N. *et al.* Ethnic and age-specific acute lung injury/acute respiratory distress syndrome risk associated with angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphisms, implications for COVID-19: A meta-analysis. **Infect Genet Evol**, v. 88, n. 104682, p. 1-11, 2021. Disponível em: <doi: 10.1016/j.meegid.2020.104682>.

PARIMON, T.; YAO, C.; STRIPP, B. R.; NOBLE, P. W.; CHEN, P. Alveolar Epithelial Type II Cells as Drivers of Lung Fibrosis in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. **Int J Mol Sci**, v. 21, n. 7, 2020.

PERRONE, F. *et al.* Tocilizumab for patients with COVID-19 pneumonia. The single-arm TOCIVID-19 prospective trial. **J Transl Med**, v. 18(1), n. 405, p. 2-11, 2020. Disponível em: <doi: 10.1186/s12967-020-02573-9>.

PETROSILLO, N.; VICECONTE, G.; ERGONUL, O.; IPPOLITO, G.; PETERSEN, E. COVID-19, SARS e MERS: eles estão intimamente relacionados? **Clin Microbiol Infect**. Jun 2020; 26(6):729-734.

RAMIRO, S. *et al.* Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. **Ann Rheum Dis**, v. 79, n. 9, p. 1143-1151, 2020. Disponível em: <doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218479>.



REI, A. M.; LEFKOWITZ, E.; ADAMS, M. J.; CARSTENS, E. B. *VIRUS Taxonomy: Nono Relatório do Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus. Volume 9 Elsevier; Amsterdã, Holanda: 2011.*

SEAH, I.; AGRAWAL, R. Can the coronavirus disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of coronaviruses and ocular implications in humans and animals. *Ocul. Immunol. Inflamm*, v. 28, p. 391–395, 2020. Doi: 10.1080/09273948.2020.1738501

SIDDIQI, H. K.; LIBBY, P.; RIDKER, P. M. COVID-19 - A vascular disease. *Trends Cardiovasc Med*, v. 31(1):1-52021. Doi: 10.1016/j.tcm.2020.10.005.

STROHBEHN, G. W. *et al.* COVIDOSE: A Phase II Clinical Trial of Low-Dose Tocilizumab in the Treatment of Noncritical COVID-19 Pneumonia. *Clin Pharmacol Ther*, v. 109, n. 3, p. 688-696, 2020. Disponível em: <doi: 10.1002/cpt.2117>.

SULLI, A. *et al.* Vitamin D and Lung Outcomes in Elderly COVID-19 Patients. *Nutrients*, v. 13(3), n. 717, p. 1-13, 2021. Disponível em: <doi: 10.3390/nu13030717>.

THE SEVERE COVID-19 GWAS GROUP. Genomewide Association Study of Severe COVID-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med*, v. 383, n. 16, p. 1522-1534, 2020. Disponível em: <doi: 10.1056/NEJMoa2020283>.

TOMAZINI, B. M. *et al.* Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*, v. 324, n. 13, p. 1307-1316, 2020. Disponível em: <doi: 10.1001/jama.2020.17021>.

WANG, F.; KREAM, R. M.; STEFANO, G. B. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit*, v. 26:e928996, 2020.

XIAO, W. W. *et al.* Is chronic obstructive pulmonary disease an independent predictor for adverse outcomes in coronavirus disease 2019 patients? *Eur Rev Med and Pharmacol Sci*, v. 24, n. 21, p. 11421-11427, 2020. Disponível em: <doi: 10.1016/j.cgh.2020.09.027>.

YUAN, M.; YIN, W.; TAO, Z.; TAN, W.; HU, Y. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *PLoS One*; v. 15, n. 3:e0230548, 2020.

ZHANG, S. *et al.* Acupressure therapy and Liu Zi Jue Qigong for pulmonary function and quality of life in patients with severe novel coronavirus pneumonia (COVID-19): a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, v. 21, n. 751, p. 2-11, 2020. Disponível em: <doi: 10.1186/s13063-020-04693-5>.

ZHENG, Y.; WANG, L.; BEN, S. Meta-analysis of chest CT features of patients with COVID-19 pneumonia. *J Med Virol*, v. 93, n. 1, p. 241-249, 2020.



## CAPÍTULO 5- COVID-19 E SISTEMA CARDIOVASCULAR

Joana Rosa Rodrigues<sup>1</sup>,  
Wellington Claudino Ferreira<sup>1</sup>,  
Jacqueline da Costa Escobar Piccoli<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Biogenômica, Departamento de Morfologia-Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria-RS

<sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Bioquímica- Universidade Federal do Pampa, Uruguaiana-RS

**Resumo:** À medida que a pandemia de COVID-19 progride, faz-se necessário aprofundar os conhecimentos a respeito das complicações induzidas pela doença. Nesse âmbito, é importante destacar o potencial comprometimento cardiovascular causado pelo vírus SARS-CoV-2 ao longo do curso da infecção e na ocorrência de sequelas com repercussão clínica. Dentre as possíveis manifestações cardiovasculares relatadas durante a fase sintomática da COVID-19, destacam-se lesão cardíaca, miocardite, arritmias, choque cardiogênico, disfunção ventricular, cardiomiopatia induzida por estresse, tromboembolismo venoso, embolia pulmonar, trombose venosa profunda e coagulação intravascular disseminada. Essas manifestações estão associadas a piores prognósticos, portanto devem ser levadas em consideração durante o manejo clínico. Mais estudos são necessários para descrever completamente os mecanismos pelos quais o vírus SARS-CoV-2 afeta o funcionamento do sistema cardiovascular. **Palavras-chave:** Cardiologia; Coração; Infecções por Coronavírus; Transtornos da Coagulação Sanguínea.

### Impacto de doenças cardiovasculares prévias na evolução da COVID-19

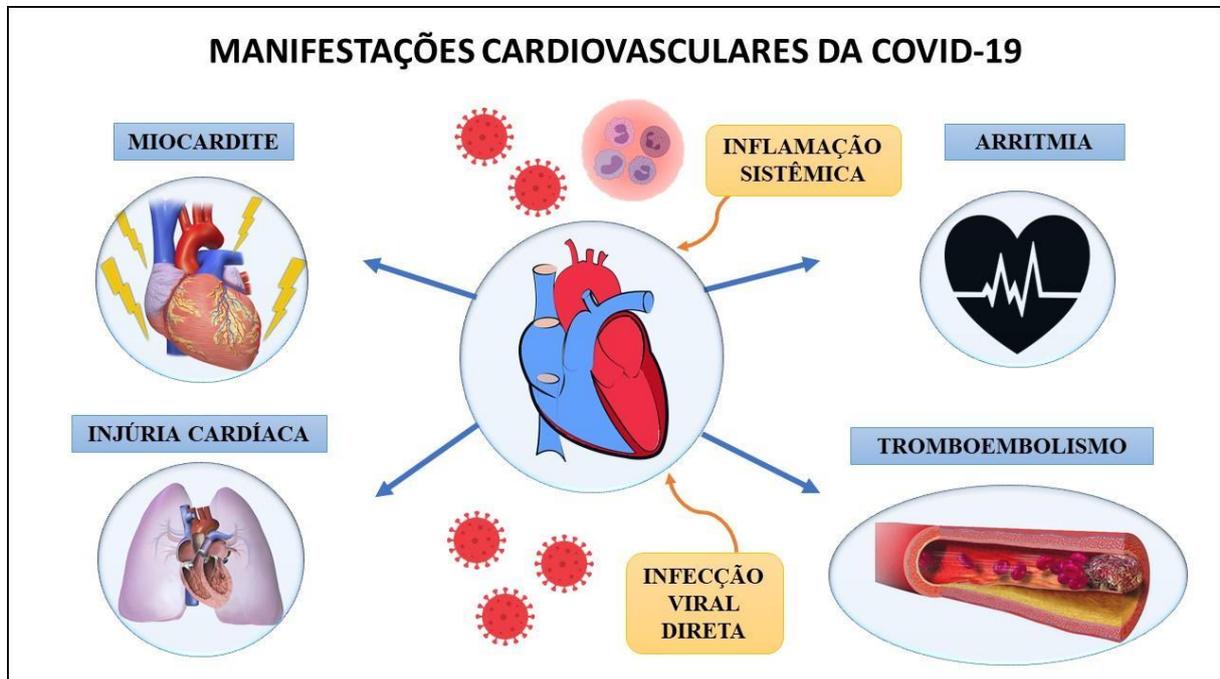
Ao tratarmos do assunto COVID-19 e sistema cardiovascular, é imprescindível discutirmos a influência que as comorbidades cardiovasculares prévias podem exercer no desfecho clínico de pacientes acometidos pela doença. No Brasil, cerca de 14 milhões de pessoas possuem uma ou mais doenças cardiovasculares, fator que as torna mais vulneráveis aos desfechos clínicos adversos da patologia causada pelo SARS-CoV-2, sendo esse um dos aspectos preocupantes sobre a relação da COVID-19 com o sistema cardiovascular (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2020). Estudos recentes apontam que a prevalência de doenças cardiovasculares e hipertensão sistêmica entre os pacientes hospitalizados por COVID-19 é de aproximadamente 18,2% e 32,7% respectivamente. Essas condições preexistentes foram associadas a desfechos negativos, como internação em unidade de terapia intensiva, demanda por ventilação mecânica invasiva e morte (CHAKINALA *et al.*, 2021).

Sendo a ventilação mecânica invasiva um recurso escasso durante o período pandêmico, a chance aumentada em 30% da necessidade do uso desse recurso por indivíduos com COVID-19 e doenças cardiovasculares prévias é um fator preocupante, tendo em vista que



um número considerável de sistemas de saúde ao redor do mundo enfrentaram dificuldades em fornecer esse tipo de suporte respiratório aos pacientes (CHAKINALA *et al.*, 2021).

Para além das doenças cardiovasculares prévias, a relação entre a COVID-19 e o sistema cardiovascular é extensa (Figura 1), sendo possível dividir esse assunto em: Envolvimento cardíaco e Distúrbios de coagulação.



**Figura 1** - Manifestações cardiovasculares da COVID-19.  
Fonte: Os autores (09/06/2021).

### Envolvimento cardíaco

A taxa geral de letalidade da COVID-19 varia de 1% a 4%, podendo alcançar níveis de 50% em pacientes internados em unidade de terapia intensiva. Devido a essa carga de mortalidade significativa, tem havido uma ênfase maior na identificação dos fatores de risco que levam aos desfechos graves da doença como um meio de potencialmente implementar intervenções precoces para reduzir o número de óbitos provocado pela doença (LIU *et al.*, 2020; TOLOUI *et al.*, 2021).

Essa mortalidade substancial não é explicada apenas pelos sintomas pulmonares, sendo causada também pelo envolvimento de outros órgãos, especialmente os rins e o coração. Uma revisão sistemática recente apontou que, em relação à taxa de mortalidade, pacientes que manifestam complicações cardíacas apresentam piores resultados, sendo que, a lesão cardíaca aguda pode aumentar em até 14 vezes a mortalidade de pacientes com COVID-19 (LIU *et al.*, 2020; TOLOUI *et al.*, 2021).

### **Lesão cardíaca**

A lesão cardíaca é definida como um declínio no volume de sangue bombeado pelas câmaras cardíacas em cada contração associado a níveis elevados de troponina acima do limite considerado normal (CAJANDING, 2021). Sua incidência estimada entre pacientes hospitalizados com COVID-19 varia entre 16,1 a 23,8% e está associada a fatores como idade avançada, sexo masculino e comorbidades, como hipertensão, diabetes, doenças renais crônicas e doença coronariana. Embora essa incidência seja mais elevada, quando comparada a outros coronavírus, isso se deve ao fato de que as infecções causadas por esses outros vírus não atingiram proporções globais e sofreram subnotificação e menor produção científica sobre o tema (PRASITLUMKUM *et al.*, 2020).

O modo como a COVID-19 inflige esse tipo de dano ao coração ainda é incerto, havendo duas hipóteses iniciais: lesão direta do músculo cardíaco pela invasão do vírus SARS-CoV-2 e dano pela inflamação produzida para combater a infecção viral. Estudos apontam que, embora a infecção direta do miocárdio cause morte celular (necrose), esse efeito é limitado, e pode não ser o principal mecanismo de lesão celular, sendo a resposta imune exagerada a maior contribuinte desse processo de dano cardíaco (CASTIELLO *et al.*, 2021). Esses fatores culminam em diversas manifestações de lesões miocárdicas, desde miocardite até arritmias, que podem ser observadas através de exames laboratoriais para rastreio de biomarcadores (PRASITLUMKUM *et al.*, 2020).

Biomarcadores são substâncias que podem auxiliar na detecção de doenças, intoxicações e condições que podem provocar danos à saúde humana. No contexto das internações por COVID-19, os biomarcadores cardiovasculares podem ser utilizados para classificação de risco dos pacientes hospitalizados, atuando como importantes preditores de complicações cardiovasculares que podem agravar o quadro clínico dos infectados pelo SARS-CoV-2 (ALZHRANI; AL-RABIA, 2021).

Dentre os marcadores mais importantes, destaca-se o papel da troponina cardíaca, uma proteína liberada no sangue após dano ao músculo do coração. Pacientes que apresentam níveis elevados de troponina cardíaca durante a internação possuem um risco aproximadamente 19 vezes maior de morte quando comparados a pacientes hospitalizados com níveis normais desse biomarcador. Dessa forma, a troponina cardíaca mostrou-se um importante marcador de lesão cardíaca em pacientes com COVID-19 (ALZHRANI; AL-RABIA, 2021; LIU *et al.*, 2020; TOLOUI *et al.*, 2021).

### **Miocardite**



A miocardite é a inflamação do tecido muscular do coração que pode levar à morte das células cardíacas. Essa condição pode ser causada por diversos fatores, como, por exemplo, toxinas, medicamentos com efeitos cardiotoxicos ou infecções, como a COVID-19 (CASTIELLO *et al.*, 2021).

A incidência da miocardite em pacientes infectados com SARS-CoV-2 é difícil de ser estimada, pois pacientes com a forma grave da doença possuem extenso comprometimento respiratório que pode encobrir o quadro de miocardite. Além disso, na falta de exames histopatológicos, outras condições podem mimetizar o quadro de miocardite, como, por exemplo, o choque cardiogênico e a lesão miocárdica, fatores que dificultam ainda mais o diagnóstico dessa patologia. Para fins diagnósticos, a biópsia endomiocárdica é considerada como o método mais eficaz, no entanto, essa técnica tem suas limitações e riscos que devem ser levados em consideração (CASTIELLO *et al.*, 2021).

### Arritmias

O eletrocardiograma é um exame fundamental para avaliar o acometimento cardíaco presente em pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2, proporcionando através de um gráfico a atividade elétrica do coração. Dentre as complicações que geram alterações proeminentes no eletrocardiograma estão as arritmias cardíacas, as quais podem ser consideradas como uma das principais complicações da COVID-19 e que, portanto, requerem monitoramento e tratamento precoces (WANG *et al.*, 2020).

Estudos apontam que pacientes com COVID-19 apresentam uma taxa de batimentos cardíacos mais elevada, variando de 80 a 88 batimentos por minuto. Entretanto, essa frequência cardíaca sofre um aumento ainda maior em pacientes que necessitam de internação em unidade de terapia intensiva e em pacientes que vão a óbito. Essa grande aceleração dos batimentos cardíacos (taquicardia) pode exacerbar doenças cardíacas prévias e distúrbios de condução, além de induzir alterações na atividade elétrica do coração em pacientes sem história prévia de doença cardiovascular. Dessa forma, as taquicardias devem ser monitoradas cuidadosamente em pacientes graves e críticos com COVID-19 (WANG *et al.*, 2020).

Outra alteração eletrocardiográfica significativa em pacientes com COVID-19 é a prolongação do intervalo QT, um parâmetro do eletrocardiograma que, simplificada, representa o tempo necessário para o músculo cardíaco recarregar entre as batidas. O prolongamento desse intervalo fisiológico observado em pacientes infectados com SARS-CoV-2 pode desencadear taquicardias, como Torsades de Pointes, que predisõem o paciente a arritmias malignas e morte súbita. Vários fatores estão envolvidos no prolongamento do



intervalo QT, dentre eles destacam-se o uso de medicamentos como cloroquina, hidroxicloroquina, azitromicina e lopinavir/ritonavir que foram amplamente empregados para o tratamento da COVID-19 (WANG *et al.*, 2020).

Tendo em vista os desfechos graves que podem ser induzidos por arritmias, recomenda-se uma monitorização eletrocardiográfica contínua de todos os pacientes internados com infecção por SARS-CoV-2 com objetivo de detectar alterações precoces, principalmente em indivíduos que apresentem doença cardiovascular prévia. Além disso, outras medidas importantes de prevenção de arritmias incluem repouso no leito, manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico, medicação de pacientes com febre, oferta de oxigênio para pacientes com hipóxia (baixa concentração de oxigênio nos tecidos) ou dificuldade para respirar e uso de suporte ventilatório quando indicado (WANG *et al.*, 2020).

### **Choque cardiogênico**

O choque cardiogênico pode ser definido como um estado de redução do volume de sangue bombeado pelo coração por minuto (débito cardíaco), o que leva a uma oxigenação inadequada dos órgãos e baixa pressão (hipotensão), sendo sua causa primária a redução na capacidade do coração se contrair. A sua etiologia é diversa e pode afetar o miocárdio, endocárdio, pericárdio ou o sistema elétrico de condução do coração. Caso a hipotensão seja contínua, a irrigação coronária primária também será afetada o que leva o próprio músculo cardíaco a uma condição de isquemia, que é a falta de um suprimento de sangue adequado, assim se iniciando um ciclo vicioso de piora na função cardíaca (ISSEH *et al.*, 2021).

Com relação a COVID-19, cerca de 8% dos pacientes hospitalizados evoluem o quadro da doença até o choque cardiogênico, sendo 75% a taxa de mortalidade nesses casos, mesmo não havendo comorbidades prévias envolvidas. Dessa forma, a avaliação hemodinâmica constitui uma parte vital do processo de identificação rápida dessa condição, visando um melhor prognóstico dos pacientes (SHAFI *et al.*, 2020). A abordagem do choque cardiogênico consiste na compensação do débito cardíaco e tratamento de sua etiologia (ISSEH *et al.*, 2021).

### **Disfunção ventricular**

A disfunção do ventrículo direito é uma complicação recorrente em diversos distúrbios cardíacos e pulmonares, estando relacionada a piores prognósticos (PARK; BANERJEE; UMAR, 2020). Nesse cenário, um estudo multicêntrico com 164 adultos evidenciou que a redução da contração do ventrículo direito (função sistólica) age como preditor independente de mortalidade em pacientes com COVID-19, superando os fatores de risco convencionais,



como sexo, hipertensão e diabetes mellitus, e contribuindo assim para um aumento de cerca de 2 vezes no risco de mortalidade (MOODY *et al.*, 2021).

Além disso, nesse grupo de pacientes com redução da função sistólica do ventrículo direito, foram observados níveis elevados de dímero D e de troponina cardíaca de alta sensibilidade (HScTn). O dímero D é um marcador empregado no diagnóstico de coagulação intravascular disseminada e de tromboembolismo venoso, sugerindo, dessa forma, que lesão do ventrículo direito observada no grupo de pacientes estudados pode ter sido secundária à trombose pulmonar (MOODY *et al.*, 2021). Outros fatores que podem contribuir para esse tipo de injúria são elevação da resistência vascular pulmonar, redução da força de contração cardíaca por efeito das citocinas, alterações micro e macrovasculares e lesão cardíaca direta mediada pelo vírus SARS-CoV-2 (PARK; BANERJEE; UMAR, 2020).

### **Cardiomiopatia induzida por estresse (cardiomiopatia de takotsubo)**

A cardiomiopatia de takotsubo, também conhecida como síndrome do coração partido e cardiomiopatia por estresse, é caracterizada por uma disfunção aguda e transitória do ventrículo esquerdo e é associada a indivíduos que foram expostos a um importante estresse emocional ou físico. Essa síndrome foi primeiramente descrita em 1990, porém, os mecanismos responsáveis por sua patogênese são ainda pouco conhecidos (GOMEZ *et al.*, 2020; HEDGE *et al.*, 2020).

Diversos fatores já foram relacionados ao desenvolvimento de cardiomiopatia de estresse, e recentemente, a COVID-19 foi apontada como uma possível causadora desta patologia (GOMEZ *et al.*, 2020). Acredita-se que as respostas sistêmicas provocadas pelo estresse agudo aliadas a resposta do sistema cardiovascular a surtos súbitos de catecolaminas endógenas ou exógenas atuam como um dos principais estressores físicos e químicos desencadeantes da cardiomiopatia de takotsubo em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 (HEDGE *et al.*, 2020).

Além disso, estudos apontam que idade avançada, hipertensão, diabetes mellitus, acidente vascular cerebral prévio, fibrilação atrial, doença psiquiátrica, hipóxia e pneumonia grave por COVID-19 são fatores de risco para o desenvolvimento de cardiomiopatia por estresse em pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2. Dessa forma, a identificação precoce de pacientes que apresentam maior risco de desenvolver cardiomiopatia de takotsubo é importante para o manejo adequado e prevenção de complicações, sendo crucial o monitoramento de alterações eletrocardiográficas e da possível elevação do peptídeo



natriurético N-terminal-pró-Beta (NT-pro-BNP, indica grau de insuficiência cardíaca), além da realização de ecocardiograma (HEDGE *et al.*, 2020).

### **Comprometimento cardiovascular que perdura após a fase sintomática da doença**

Levando em consideração o tempo decorrido desde o início da pandemia de COVID-19, dados precisos sobre possíveis sequelas a longo prazo ainda são escassos e passíveis de alterações conforme o avanço da literatura científica, no entanto, alguns artigos já oferecem um vislumbre do assunto.

Segundo Willi (2021), o dano cardíaco pode se tornar uma sequela significativa a longo prazo, sendo encontrada a persistência de quadros como miocardite, perimiocardite e pericardite mesmo após 11 semanas da confirmação do diagnóstico de COVID-19. Mesmo para aqueles que aparentemente recuperaram a sua função cardíaca pré-infecção por SARS-Cov-2, ainda pode haver um risco aumentado de doença arterial coronariana, fibrilação atrial ou arritmias ventriculares, em decorrência das possíveis lesões miocárdicas que possam ter sido causadas pelo vírus (WILLI *et al.*, 2021).

É necessário ressaltar que, até mesmo os pacientes considerados assintomáticos podem não estar livres de sequelas a longo prazo, sendo encontrado o envolvimento cardíaco em 78% dos infectados e inflamação do miocárdio em curso em cerca de 60%, independente de doenças preexistentes, gravidade dos sintomas manifestados, curso geral da doença e tempo decorrido do diagnóstico (PUNTMANN *et al.*, 2020). Esses dados podem vir a ser desbancados por estudos maiores e com maior poder estatístico, contudo, devemos ressaltar a importância da investigação contínua das consequências cardiovasculares de longo prazo da COVID-19, para que assim possamos preencher as lacunas existentes, e fornecer um panorama completo da gravidade que cerca essa doença (PUNTMANN *et al.*, 2020; WILLI *et al.*, 2021).

### **Distúrbios da coagulação**

#### **Tromboembolismo venoso**

O tromboembolismo venoso consiste na formação de um coágulo sanguíneo (forma sólida de sangue) no interior de uma veia (PILLAI *et al.*, 2021). Esse fenômeno apresenta-se como uma complicação comum em pacientes com a forma grave da COVID-19 e possui incidência associada à fatores como idade, sexo e contagem de leucócitos e linfócitos (WU *et al.*, 2020).

Acredita-se que a resposta inflamatória produzida para combater o vírus SARS-CoV-2 seja um dos principais mecanismos responsáveis pela formação dos coágulos sanguíneos



(trombos) observados no tromboembolismo venoso, o que é respaldado pela maior presença de marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa, no sangue de pacientes que desenvolveram esse distúrbio de coagulação. Além disso, os mediadores pró-inflamatórios (citocinas) liberados durante a resposta imune atuam como agentes pró-coagulantes e com isso facilitam a formação de coágulos no interior dos vasos venosos (WU *et al.*, 2020).

Por se tratar de uma complicação grave, o tromboembolismo venoso está associado a pior evolução clínica dos pacientes e, dessa forma, sua prevenção e detecção precoce são fundamentais. Para isso, indica-se o monitoramento dos níveis de dímero-D, fibrinogênio e APTT (tempo de tromboplastina parcial ativada), que, quando elevados, são preditores importantes de tromboembolismo venoso em pacientes com COVID-19 (PILLAI *et al.*, 2021; WU *et al.*, 2020). O tromboembolismo venoso pode ser classificado clinicamente em duas categorias: embolia pulmonar e trombose venosa profunda (PILLAI *et al.*, 2021).

A embolia pulmonar é a apresentação clínica mais grave do tromboembolismo venoso. É um evento que pode impactar negativamente o estado hemodinâmico do paciente e aumentar consideravelmente a morbimortalidade. Sua fisiopatologia se inicia com o deslocamento de um coágulo sanguíneo formado em um vaso profundo, que ao se movimentar do seu local de origem, recebe o nome de êmbolo. O êmbolo é conduzido através da circulação sanguínea e se aloja nas artérias pulmonares, dificultando a circulação e até mesmo obstruindo por completo, dependendo de suas dimensões (AKHTER *et al.*, 2021).

No geral, êmbolos pequenos e moderados sofrem um processo de lise (quebra) endógena, assim apenas os maiores êmbolos persistem na vasculatura pulmonar. Os que persistem são capazes de aumentar a pressão sobre o lado direito do coração, o que leva a hipotensão seguida de morte (AKHTER *et al.*, 2021).

Os fatores de risco mais comuns para a embolia pulmonar são transtornos de hipercoagulabilidade e a imobilização do paciente, sendo as infecções agudas um contribuinte menos frequente. Entretanto, com o surgimento da COVID-19, esse cenário mudou, pois nos casos graves dessa doença estão presentes transtornos de hipercoagulação, imobilidade devido a necessidade de respiração mecânica e um quadro de infecção aguda, o que deixa o paciente muito suscetível a cursar com a formação de um êmbolo. Meta Análises recentes indicam uma incidência de 8% de tromboembolismo pulmonar nos pacientes hospitalizados com COVID-19, o que torna essa uma complicação extremamente relevante (AKHTER *et al.*, 2021).

Tanto em casos que envolvam a COVID-19, quanto em casos sem o seu envolvimento, o tratamento para o tromboembolismo pulmonar se dá com a utilização de anticoagulantes ou



filtros na veia cava inferior, visando a prevenção de novos episódios de embolia (AKHTER *et al.*, 2021).

Já a trombose venosa profunda é caracterizada por um bloqueio total ou parcial do sistema venoso profundo do corpo, causado por um coágulo sanguíneo, que geralmente acomete os membros inferiores. Os seus sintomas e sinais costumam ser tardios e podem tornar o diagnóstico problemático. Eles incluem vermelhidão, inchaço ou dor, nas pernas, panturrilha ou coxa. O não tratamento dessa condição pode desencadear uma embolia pulmonar (CLARKE *et al.*, 2021).

A COVID-19 gera uma alta incidência de trombose venosa profunda, cerca de 14,8% em pacientes hospitalizados, apesar de tratamentos de anticoagulação profilática. Isso sugere uma necessidade de intensificação nas estratégias de trombopprofilaxia, visando a redução da possibilidade de surgimento de trombos venosos, assim melhorando o prognóstico do paciente (SUH *et al.*, 2021).

### **Coagulação intravascular disseminada**

A coagulação intravascular disseminada (CIVD) é definida como a formação de uma série de pequenos trombos e o seu acúmulo em pequenos vasos sanguíneos do corpo. Os trombos são formados pela deposição de fibrina em decorrência do exagero da resposta inflamatória do hospedeiro e o desbalanço entre a coagulação e a quebra (lise) das fibrinas, que resulta na ativação da cascata de coagulação. Fatores como trauma, uso de alguns medicamentos específicos, doenças genéticas e sepse, são capazes de produzir essa condição que pode ser letal (SADOUGHI *et al.*, 2021; PILLAI *et al.*, 2021).

Dímero-D elevado, TP prolongado e baixa nas plaquetas (trombocitopenia), são alguns dos parâmetros laboratoriais que sugerem a CIVD, no entanto, a sua apresentação nos casos de COVID-19 difere da usual, sendo marcada por uma trombocitopenia muito mais acentuada e uma elevação do dímero-D a valores mais elevados do que os esperados mesmo para casos de CIVD (GÓMEZ-MESA *et al.*, 2021).

A CIVD de baixo grau em conjunto com a microangiopatia trombótica pulmonar, compõem um número considerável dos quadros de coagulopatia vistos nos casos de COVID-19, isso pode significar um impacto na disfunção de diversos órgãos, especialmente em pacientes mais graves (GÓMEZ-MESA *et al.*, 2021).

Estudos apontam que cerca de 71,4% dos pacientes que morrem de COVID-19 têm CIVD. A piora dos parâmetros laboratoriais mencionados anteriormente indicam uma progressão da gravidade da infecção e podem predizer a necessidade de cuidados intensivos,



já a sua melhora está relacionada à estabilidade clínica e melhores prognósticos (GÓMEZ-MESA *et al.*, 2021).

O tratamento para CIVD deve ser orientado pelos protocolos institucionais disponíveis, contudo, a Organização Mundial da Saúde recomenda o uso de uma classe de fármacos específica, as heparinas fracionadas ou de baixo peso molecular. Esses fármacos são capazes de mitigar a formação de microtrombos e coagulopatia pulmonar associada, também diminuindo a inflamação complementar (GÓMEZ-MESA *et al.*, 2021).

### Considerações finais

Considerando o conjunto de informações abordados durante esse capítulo, é evidente que as manifestações cardiovasculares da infecção por COVID-19 são bastante diversas e é altamente desejável que os estudos futuros sobre a COVID-19 descrevam a incidência, os mecanismos, a apresentação clínica e os desfechos dos pacientes que possuem manifestações cardiovasculares decorrentes da infecção. Além disso, é importante ressaltar que os desafios diagnósticos e terapêuticos apresentados pela simultaneidade de doenças cardiovasculares e COVID-19 também precisam ser estudados, assim como o impacto a longo prazo dessa doença no sistema cardiovascular.

### REFERÊNCIAS

AKHTER, M. S. *et al.* SARS-CoV-2 Infection: Modulator of Pulmonary Embolism Paradigm. **Journal of clinical medicine**, v. 10, n. 5, p. 1064, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7961449/>>.

ALZHRANI, S. H.; AL-RABIA, M. W. Cardiac Injury Biomarkers and the Risk of Death in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Cardiol Res Practice**, v. 2021, n. 9363569, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7977983/>>.

CAJANDING, R. J. Comprehensive Review of Cardiovascular Involvement in COVID-19. **AACN Advanced Critical Care**, v. 15, p. e1-e19, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33836538/>>.

CASTIELLO, T. *et al.* COVID-19 and myocarditis: a systematic review and overview of current challenges. **Heart Fail Reviews**, p. 1-11, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7988375/>>.

CHAKINALA, R. C. *et al.* COVID-19 Outcomes Amongst Patients With Pre-existing Cardiovascular Disease and Hypertension. **Cureus**, v. 13, n. 2, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7980770/>>.



CLARKE, M. J. *et al.* Compression stockings for preventing deep vein thrombosis in airline passengers. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 4, 2021. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004002.pub4/full>>.

GOMEZ, J. M. D. *et al.* COVID-19-associated takotsubo cardiomyopathy. **BMJ Case Reports**, v. 13, n. 12, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7735089/>>.

GÓMEZ-MESA, J. E. *et al.* Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. **Current problems in cardiology**, v. 46, n. 3, p. 100742, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7605852/>>.

HEDGE, S. *et al.* Characteristics and outcome of patients with COVID-19 complicated by Takotsubo cardiomyopathy: case series with literature review. **Open heart**, v. 7, n. 2, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7536639/>>.

ISSEH, I. N. *et al.* A Critical Review of Hemodynamically Guided Therapy for Cardiogenic Shock: Old Habits Die Hard. **Current treatment options in cardiovascular medicine**, v. 23, n. 5, p. 29, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7985592/>>.

LIU, P. P. *et al.* The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. **Circulation**, v. 142, n. 1, p. 68-78, 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32293910/>>.

MOODY, W. E. *et al.* Impact of Right Ventricular Dysfunction on Mortality in Patients Hospitalized With COVID-19, According to Race. **CJC Open**, v. 3, n. 1, p. 91-100, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7502228/>>.

PARK, J. F.; BANERJEE, S.; UMAR, S. In the eye of the storm: the right ventricle in COVID-19. **Pulmonary Circulation**, v. 10, n. 3, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7333504/>>.

PILLAI, P. *et al.* COVID-19 and Major Organ Thromboembolism: Manifestations in Neurovascular and Cardiovascular Systems. **Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association**, v. 30, n. 1, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7584882/>>.

PRASITLUMKUM, N. *et al.* Incidence of Myocardial Injury in COVID-19-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Diseases**, v. 8, n. 4, p. 40, 2020. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7709098/>>.

PUNTMANN, V. O. *et al.* Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). **JAMA cardiology**, v. 5, n. 11, p. 1265–1273, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7385689/>>.

SADOUGHI, F. *et al.* Coagulopathy: Another side effect of coronavirus infection. **Journal of cardiovascular and thoracic research**, v. 13, n. 1, p. 15–22, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8007900/>>.



SHAFI, A. M. A. *et al.* Cardiac manifestations in COVID-19 patients-A systematic review. **Journal of cardiac surgery**, v. 35, n. 8, p. 1988-2008, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7404674/>>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA APRESENTA NOVA PLATAFORMA DE DADOS. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, 2020. Disponível em: <<https://www.portal.cardiol.br/post/sociedade-brasileira-de-cardiologia-apresenta-nova-plataforma-de-dados>>. Acesso em: 20 de maio de 2021.

SUH, Y. J. *et al.* Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Radiology**, v. 298, n. 2, p. 70–80, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7745997/>>.

TOLOUI, A. *et al.* Cardiac Complications and Pertaining Mortality Rate in COVID-19 Patients; a Systematic Review and Meta-Analysis. **Arch Acad Emerg Medicine**, v. 9, n. 1, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8035700/>>.

WANG, Y. *et al.* Cardiac arrhythmias in patients with COVID-19. **Journal of arrhythmia**, v. 36, n. 5, p. 827–836, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7532267/>>.

WILLI, S. *et al.* COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: A systematic review. **Travel medicine and infectious disease**, v. 40, n. 101995, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7898978/>>.

WU, T. *et al.* Venous thromboembolic events in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. **Age Ageing**, v. 50, n. 2, 284–293, 2020. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7717132/>>.



## CAPÍTULO 6 - COVID-19 E TRANSTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS

Daniel Augusto de Oliveira Nerys<sup>1</sup>

Luiza Elizabete Braun<sup>1</sup>

Ivo Emílio da Cruz Jung<sup>1,2</sup>

Eduardo Nascimento Correa de Andrade<sup>1,3</sup>

Bárbara Osmarin Turra<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Biogenômica- Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria-RS

<sup>2</sup>Fundação Universidade Aberta da Terceira Idade (FUnATI), Manaus- AM.

<sup>3</sup>Programa de Residência Médica em Psiquiatria – Universidade Franciscana – Santa Maria RS

<sup>4</sup>Programa de Pós-Graduação em Farmacologia- Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria-RS

**Resumo:** O SARS-CoV-2 é responsável pela COVID-19. O vírus utiliza os receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) como porta de entrada nas células, assim, tem a capacidade de interação com todos os sistemas, dentre os quais, o sistema nervoso é um dos mais acometidos, principalmente através das manifestações psiquiátricas. O vírus impôs novas formas de convívio e por eles alguns transtornos representam grandes índices estatísticos. Não há uma forma de tratamento e isto dificulta, em tese, a utilização de medicamentos de uso secundário, como reaproveitamento induzido. Para tanto, os efeitos colaterais podem estar inteiramente ligados às diversas manifestações e complicações advindas da infecção.

**Palavras-chave:** Coronavírus; Sistema Nervoso Central; Fármacos; Fisiopatologia; Isolamento Social.

### Mecanismos fisiopatológicos do SARS-CoV-2 no sistema nervoso central

As epidemias anteriores de coronavírus, como Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) em 2002 e Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) em 2012, demonstraram que essa família de vírus compartilha características imunológicas e patogênicas similares. Assim, o SARS-CoV-2 é capaz de invadir o sistema nervoso central (SNC) via neurotropismo, acometendo neurônios e micróglia. O coronavírus apresenta três formas de adentrar o cérebro: (1) atinge a mucosa olfatória, causando anosmia<sup>1</sup>, penetra o nervo olfatório e alcança o SNC por via retrógrada; (2) passa pela barreira hematoencefálica (BHE), já que sua permeabilidade está instável na infecção; e (3) pelos órgãos circunventriculares<sup>2</sup> (BOLDRINI; CANOLL; KLEIN, 2021; ROY *et al.*, 2021; STEARDO *et al.*, 2020).

O vírus utiliza os receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2) como porta de entrada nas células. A ECA-2 exerce papel fundamental no sistema renina-

<sup>1</sup> Perda de olfato.

<sup>2</sup> Áreas fenestradas ao redor do terceiro e quarto ventrículo, nas quais a BHE está ausente.



angiotensina (SRA) e possui receptores na maioria dos tecidos corporais, o que corrobora a gama de sintomas da COVID-19. Por isso, o SARS-CoV-2 pode gerar diversos sintomas neuropsiquiátricos e predispor ao desenvolvimento de transtornos mentais. Sua neurovirulência envolve profundas alterações em nível de SNC: dano nas células endoteliais, levando a um estado inflamatório e de hipercoagulação, hipóxia e impedimento da proteção neuronal exercida pela ECA-2, ao reduzir a disponibilidade de seus receptores (BOLDRINI; CANOLL; KLEIN, 2021; ROY *et al.*, 2021).

O SRA possui papel essencial em processos neuroimunológicos e psiquiátricos, de modo que a regulação negativa dos receptores da ECA-2 e a consequente redução dessa enzima poderia explicar a ligação entre a COVID-19 e uma vulnerabilidade aumentada ao estresse. Considerando que os receptores da ECA-2 estão diretamente ligados à síntese de triptofano (precursor da serotonina), o SARS-CoV-2 aumenta a atividade simpática e reduz os níveis de serotonina. Ademais, há alteração do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, pois, no hipotálamo, a baixa expressão dos receptores reduz a produção do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e, conseqüentemente, a síntese de glicocorticoides na adrenal. Dessa forma, menos corticoides estão disponíveis para barrar a inflamação e impedir uma resposta exagerada ao estresse, criando um circuito perpetuador de estresse e inflamação (STEARDO *et al.*, 2020).

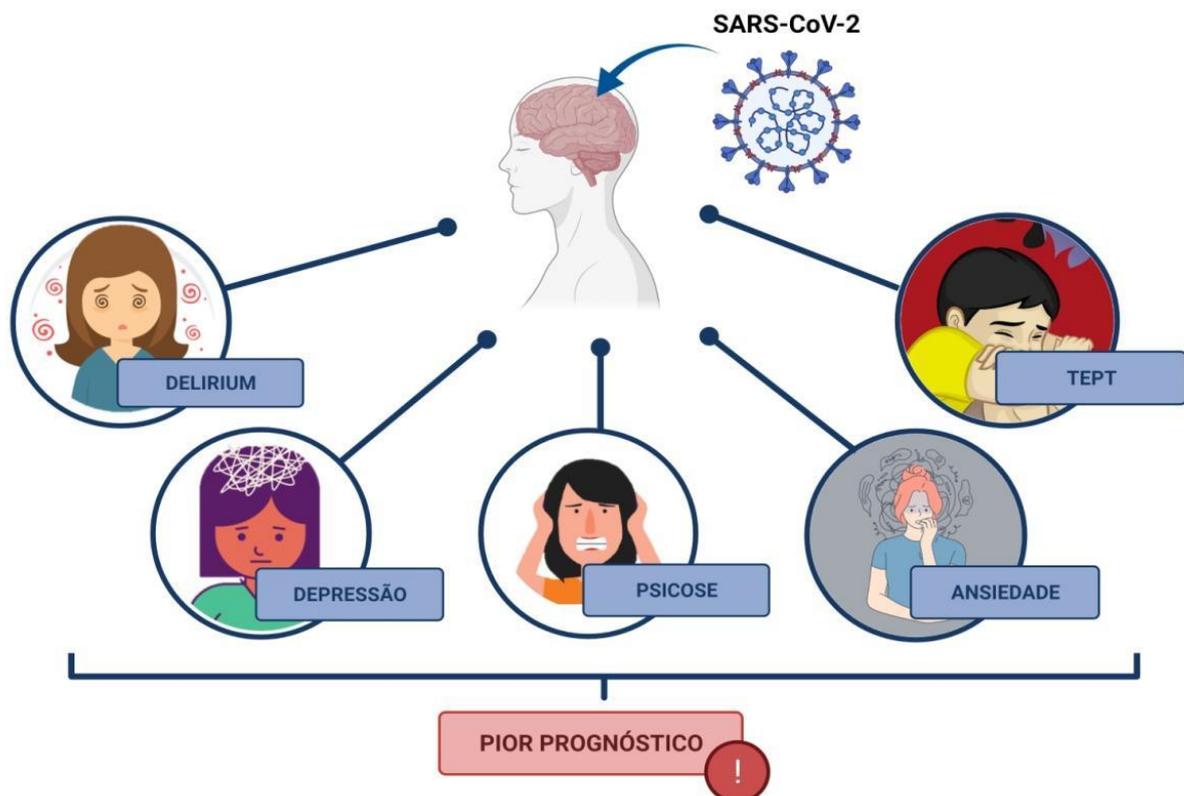
Um dos agravantes da inflamação exacerbada no quadro da COVID-19 é a “tempestade” de citocinas, que corresponde ao aumento de interleucinas (IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). O SNC é particularmente vulnerável a esse fenômeno, uma vez que a maioria das citocinas é produzida dentro do cérebro e as demais conseguem ultrapassar a BHE com permeabilidade afetada. Ainda, elas também compõem a fisiopatologia de transtornos mentais, como depressão, transtorno bipolar, psicose, transtorno obsessivo compulsivo (TOC), esquizofrenia e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). Por exemplo, no transtorno de depressão maior, ocorrem altos níveis de TNF- $\alpha$  e IL-2, sendo estes associados com apatia, enquanto a IL-6 associa-se com anedonia e ideação suicida, possuindo correlação com agressividade, impulsividade e sintomas dos transtornos de personalidade (BOLDRINI; CANOLL; KLEIN, 2021; STEARDO *et al.*, 2020).

A hipóxia cerebral causada pelo vírus também contribui para o dano neuronal, por meio da produção de fatores inflamatórios, estresse oxidativo, regulação da expressão gênica e reatividade das células gliais. Se a hipóxia for prolongada, pode haver inflamação crônica no hipocampo e áreas do córtex cerebral, que estão associadas com cognição e comportamento. A inflamação crônica de baixo grau explicaria sequelas psiquiátricas da COVID-19 ou agravamento de transtornos mentais prévios. O dano aos neurônios leva a níveis anormais de



diversos neurotransmissores, como dopamina, glutamato, GABA, N-metil D-Aspartato (NMDA), serotonina e norepinefrina. O aumento de NMDA, por exemplo, relaciona-se com alteração da aprendizagem, memória, neuroplasticidade, alucinações e pesadelos (BOLDRINI; CANOLL; KLEIN, 2021; SULTANA; ANANTHAPUR, 2020).

A literatura também apresenta achados que ressaltam a ligação do SNC com os demais sistemas. Sultana e Ananthapur (2020) indicam que o potencial invasivo do SARS-CoV-2 em estruturas do tronco cerebral, envolvido no comando da respiração, pode estar associado à incidência de insuficiência respiratória em pacientes infectados. A mesma pesquisa alerta que a COVID-19 pode causar uma alteração na composição da microbiota intestinal e a desregulação do eixo cérebro-intestino, ambos relacionados a sintomas neuropsiquiátricos. Somado ao sofrimento psicológico relacionado à pandemia, seja pelo isolamento social, seja pelo medo de contrair a COVID-19, as mudanças orgânicas causadas pelo próprio coronavírus podem promover transtornos neuropsiquiátricos. Os mecanismos fisiopatológicos a nível cerebral demonstram ser cada vez mais complexos, ressaltando a necessidade de mais pesquisas para elucidar as relações causais (figura 1) da COVID-19.



**Figura 1:** Consequências Neuropsiquiátricas da COVID-19. O SARS-CoV-2 é capaz de invadir o sistema nervoso central, gerando consequências, como *delirium*, depressão, ansiedade, psicose e TEPT. Essas manifestações estão associadas com um pior prognóstico da doença  
 Fonte: Os autores.

## Distúrbios indiretos associados à pandemia

### População geral

Mesmo em pessoas que não foram diretamente afetadas pela COVID-19 - que não contraíram a doença ou perderam seus entes queridos -, o sofrimento psicológico tende a ser alto, devido às incertezas e mudanças drásticas na rotina dos indivíduos. Especula-se a tendência de uma “quarta onda”, correspondente à epidemia de transtornos mentais decorrentes da pandemia e seus desdobramentos. Diante disso, serviços de promoção da saúde mental e manejo de transtornos já estabelecidos tornam-se cruciais para atender a estas demandas (VINDEGAARD; BENROS, 2020).

Pesquisas na China apontaram que 53,8% dos indivíduos tiveram impacto psicológico moderado a grave (VAN VUREN *et al.*, 2021). Segundo Roy e colaboradores (2021), há um aumento de sintomas de depressão, ansiedade, estresse, transtornos do sono e abuso de substâncias (álcool, tabaco e drogas ilícitas) na população em geral. Na China, por exemplo, as prevalências de transtorno de ansiedade generalizada, sintomas depressivos e transtornos do sono foram 35,1%, 20,1% e 18,2%, respectivamente. Ainda, em um mês do início da pandemia, a prevalência estimada de TEPT era de 7% (SINANOVIC; MUFTIC; SINANOVIC, 2020).

A literatura aponta uma gama de fatores de risco para o desenvolvimento de transtornos mentais durante a pandemia, sendo alguns deles: sexo feminino, possuir transtornos psiquiátricos prévios, isolamento social e medidas de contenção, medo de contrair a COVID-19, familiares ou pessoas próximas infectadas, perda de entes queridos, preocupações financeiras, morar sozinho, extremos de escolaridade (baixa e alta), ser estudante, piora da qualidade do sono, falta de informações concretas da doença, alta exposição à mídia, ser profissional da linha de frente, não conviver com crianças ou ter mais que duas delas e baixo suporte social (ROY *et al.*, 2021; VINDEGAARD; BENROS, 2020; VAN VUREN *et al.*, 2021).

Um dado relevante consiste no fato de que os extremos de idade (crianças e idosos) são mais acometidos psicologicamente do que o resto da população. O estudo de Roy e colaboradores (2021) destaca, por exemplo, que o público infanto-juvenil se torna ainda mais vulnerável à mudança drástica na rotina e ambiente de interação social, com aumento da irritabilidade, dificuldade de concentração, alta incidência de transtorno de estresse agudo (TEA) e luto patológico. Salienta-se que a perda dos pais durante a infância está intimamente ligada ao desenvolvimento de transtornos de humor, psicose e ideação suicida no futuro. Ademais, enquanto o confinamento é benéfico e necessário para diminuir a transmissibilidade do vírus, muitos indivíduos, sobretudo mulheres e crianças, estão sofrendo de abuso e violência



dentro de suas casas, que são importantes geradores de trauma e sofrimento psicológico (ROY *et al.*, 2021).

Pessoas com transtornos mentais prévios também são um grupo de destaque, pois se tornam vulneráveis ao agravamento de suas patologias, pela exposição constante a notícias, dificuldade de adquirir seus medicamentos e de ter um acompanhamento psicológico constante. No Reino Unido, 32% desses indivíduos relataram piora dos sintomas (ROY *et al.*, 2021).

Comparado ao período anterior à pandemia da COVID-19, um estudo de coorte do Reino Unido, realizado por Kwong e colaboradores (2020), indicou que os níveis de ansiedade quase dobraram (13% *versus* 24%) na população geral, assim como o aumento da percepção de baixo bem-estar (7,59% *versus* 13,27%). A mesma pesquisa ainda, afirmou que os níveis de ansiedade e depressão foram maiores nos participantes mais jovens, mulheres, com transtornos mentais prévios e com nível socioeconômico baixo, mesmo controlando os fatores pré-pandemia. Em concordância, Vindegaard e Benros (2020) demonstraram que houve aumento de ansiedade e depressão em comparação a antes da pandemia.

### **Profissionais da saúde**

Os profissionais da saúde, que estão na linha de frente de eventos traumáticos, tendem a apresentar sofrimento psicológico importante, decorrente da exposição direta ao fator estressor. Frente à COVID-19, a realidade se faz de forma grave pela magnitude global que a doença alcançou, gerando falência dos sistemas de saúde em grande parte dos países. Roy e colaboradores (2021) encontraram altas prevalências de depressão (50%), ansiedade (45%) e insônia (34%) nos profissionais da saúde chineses. As enfermeiras foram identificadas como o grupo de maior vulnerabilidade a transtornos mentais.

Os fatores de risco para os profissionais “linha de frente” desenvolverem patologias psiquiátricas compreendem a discriminação e estigmatização por serem potenciais transmissores, medo de contaminar familiares e a si mesmos, carga de trabalho extenuante, incertezas sobre a COVID-19 e escassez de recursos, como equipamentos de proteção individual (EPIs), leitos e medicamentos. Por isso, tornou-se ainda mais relevante e conhecido o conceito de *Burnout*, que consiste em uma síndrome de estresse e exaustão decorrente de carga de trabalho excessiva. Além dos principais transtornos apontados (depressão, ansiedade, estresse e distúrbios do sono), foram identificados altos níveis de TOC em médicos comparados a equipes não-médicas, sobretudo devido aos cuidados extremos de higiene para não serem potenciais transmissores do vírus aos seus pacientes e familiares (RESTAURI; SHERIDAN, 2020).



Kim e colaboradores (2021) realizaram um estudo amplo de seis países, que abordou a qualidade do sono em profissionais da saúde no enfrentamento da pandemia. Uma hora a mais de sono à noite foi associada a uma menor chance de desenvolver a doença da COVID -19 (12%). Em contrapartida, ter mais de três problemas para dormir (maior latência do sono, má continuidade do sono, uso de remédios para dormir) e a sensação de *Burnout* diário foram fortemente associados ao desenvolvimento da doença da COVID-19. Em suma, o estudo ressalta que a qualidade do sono e o esgotamento podem ser fatores importantes para a saúde mental dos trabalhadores da saúde.

### **Infectados e familiares**

Além das implicações na saúde mental resultantes do cenário pandêmico, pessoas que foram infectadas pela COVID-19 e seus familiares são expostos a uma situação ainda mais estressante. Por ser uma doença que ainda não se tem um conhecimento completo e por estar associada com muitas internações e óbitos, o processo de adoecimento acarreta diversas consequências. Dessa forma, de acordo com Turan e colaboradores (2021), os distúrbios psiquiátricos de pacientes hospitalizados com a doença aumentam, principalmente, devido às preocupações sobre as consequências do adoecimento.

Observando em outras epidemias causadas pelos coronavírus SARS-CoV-1 e MERS-CoV, a prevalência de distúrbios como depressão, ansiedade, TEPT e TOC aumentaram na parcela da população infectada, não havendo uma recuperação total desses quadros posteriormente. Neste sentido, a pandemia causada pelo SARS-CoV-2 deve seguir um comportamento semelhante (STEARDO *et al.*, 2020).

### **Distúrbios associados diretamente à infecção**

Como já descrito previamente, o SARS-CoV-2 é capaz de invadir o SNC e adentrar suas células através do receptor da ECA-2. A infecção sistêmica pelo vírus causa, também, um aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias, mesmo em casos mais leves, podendo, assim, causar danos à BHE. Com isso, além dos sintomas respiratórios clássicos e amplamente discutidos, o vírus pode gerar diversas consequências neuropsiquiátricas (BOLDRINI; CANOLL; KLEIN, 2021).

A neuroinflamação é um importante fator etiológico no surgimento de distúrbios neuropsiquiátricos e neurocognitivos. Neste sentido, a alteração de consciência é um sintoma comum em pessoas com a COVID-19, assim como em outras infecções respiratórias severas, e pode ser notada mesmo quando não há a presença dos sintomas clássicos da doença. Isso se



tornou tão prevalente que a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu alteração de consciência e/ou confusão mental como um dos sintomas chaves da COVID-19 (HAWKINS *et al.*, 2021).

Assim, diversos relatos e estudos mostram a manifestação de sintomas neuropsiquiátricos em portadores da doença, tanto na fase aguda quanto como sequelas a longo prazo, sendo que os principais sintomas encontrados foram *delirium*, psicose, ansiedade, depressão e TEPT (TAQUET *et al.*, 2021).

### **Distúrbios de fase aguda da infecção**

A progressão da doença cursa com o desenvolvimento de muitos distúrbios neuropsiquiátricos em sua fase aguda. Em seu estudo, Turan e colaboradores (2021) constataram que o distúrbio de maior diagnóstico em pacientes internados foi *delirium*, que pode ser caracterizado como uma síndrome de insuficiência cerebral aguda, comum em pacientes com doenças respiratórias. Muitas vezes, essa síndrome é descrita em relatórios hospitalares como alteração do estado mental ou confusão. A prevalência de sintomas condizentes é tão comum que eles podem representar sintomas chaves para as suspeitas, mesmo quando não há a presença dos sintomas respiratórios clássicos (HAWKINS *et al.*, 2021).

O *delirium* está associado com piores prognósticos da COVID-19, maior tempo de internação, maiores chances de encaminhamento para unidade de terapia intensiva (UTI) e maior mortalidade. Outros distúrbios neuropsiquiátricos também se mostram bastante prevalentes em pacientes infectados e internados, como depressão e ansiedade (HAWKINS *et al.*, 2021; MOREIRA *et al.*, 2021; STEARDO *et al.*, 2020; TURAN *et al.*, 2021).

Ainda, alguns pacientes desenvolveram distúrbios do espectro psicótico. Apesar de ainda não serem completamente elucidados os mecanismos de ação que levam a isso, já foi observada uma relação importante entre a presença de anticorpos contra quatro diferentes cepas do novo coronavírus e a ocorrência de episódios recentes de psicose. Ainda que os sintomas surjam em um quadro agudo da doença, há relatos da permanência do distúrbio, mesmo após resolução da infecção (MOREIRA *et al.*, 2021).

### **Distúrbios de longo prazo**

Ainda que em meio às incertezas das infecções causadas pelo coronavírus, uma coisa é certa, o número de pessoas que relatam problemas advindos da infecção de forma tardia cresce a cada dia. As queixas e diagnósticos se concentram nos mais diferentes retardos e desequilíbrios fisiológicos, dando ênfase para o SNC e patologias como o TEPT, psicose,



ansiedade e depressão, que podem estar inteiramente ligadas, agrupadas, ou sentidas de forma isolada (TAQUET *et al.*, 2021).

É evidente que pacientes que desenvolvem a COVID-19 na sua forma mais grave tendem a ampliar a gama de efeitos, em função de tal condição e vulnerabilidade. Uma análise retrospectiva evidenciou que cerca de 10% dos pacientes que necessitaram de internação para tratamento da doença, retornaram em busca de consultas e atendimentos psiquiátricos. Após as consultas psiquiátricas, os pacientes foram mais frequentemente diagnosticados com *delirium* (38,2%), transtorno depressivo (19,1%) e transtorno de ansiedade (11,2%) (TURAN *et al.*, 2021).

A doença psiquiátrica pode ser um fator de risco e também uma consequência. Segundo Taquet e colaboradores (2021), portadores de doenças psiquiátricas preexistentes possuem um risco aumentado em 65% de contrair a COVID-19, em relação àqueles que não as possuem. Além disso, 3 meses após a infecção, 18% dos pacientes foram diagnosticados com patologias psiquiátricas, e cerca de 6% desses, obtiveram um novo diagnóstico psiquiátrico (por exemplo, demência, ansiedade e insônia).

O *delirium* é visto como consequência de, pelo menos, 30% dos pacientes hospitalizados, porém, o mesmo também já foi descrito em pacientes sem complicações médicas graves (VARATHARAJ *et al.*, 2020).

Dentro do curso da infecção e após, os pacientes apresentaram risco aumentado de depressão e ansiedade. Aproximadamente 1 mês após a infecção, 31-38% dos pacientes relataram sintomas, sendo em sua maioria a ansiedade e depressão (CAI *et al.*, 2020). No estudo de Parker e colaboradores (2021) 36% dos participantes internados relataram ansiedade e 29% relataram depressão; 14–17 dias depois, a prevalência de ansiedade e depressão diminuiu (9% e 20%, respectivamente), mas sintomas de estresse agudo surgiram em 25% dos pacientes.

O TEPT foi um dos transtornos psiquiátricos mais comuns diagnosticados entre os sobreviventes de SARS e MERS, com uma prevalência de quase 40% em 6 meses após a alta. Não surpreendentemente, a prevalência de TEPT entre os sobreviventes da COVID-19 deve ser, pelo menos, tão alta quanto nos surtos de coronavírus anteriores (AHMED *et al.*, 2020).

Alguns estudos recentes demonstraram que fatores de risco para a COVID-19 também são fatores de risco para TEPT; especificamente, altas taxas de obesidade, diabetes, síndrome metabólica e doença cardiovascular. Aproximadamente 20% dos sobreviventes de cuidados intensivos “experimentam” TEPT 12 meses após a alta (MICHPOULOS; VESTER; NEIGH, 2016; RIGHY *et al.*, 2019).



No início da pandemia, um estudo observacional da China relatou um aumento de 25% na incidência de transtornos psicóticos (HU *et al.*, 2020). Além do estresse psicossocial substancial da situação pandêmica, alguns fatores diretos também foram suspeitados, já que 0,9–4% das pessoas expostas a infecções virais desenvolvem psicose (BROWN *et al.*, 2020).

Houve casos em vários países detalhando os sintomas psicóticos do primeiro episódio em pacientes com o vírus. Não há dados suficientes para esclarecer uma apresentação típica da psicose, mas a desorganização notável e características confusionais foram descritas. As taxas de rastreamento positivo para ansiedade, depressão e TEPT foram de 29,6%, 26,8% e 25,1%, respectivamente. Além disso, 39,1% dos pacientes apresentavam morbidade psiquiátrica (MENDEZ *et al.*, 2021).

### **Piora de quadros neuropsiquiátricos preexistentes**

A infecção pelo SARS-CoV-2, sobretudo em consideráveis quadros neuropsiquiátricos, pode interagir com transtornos psiquiátricos prévios, assim como com os fármacos psicotrópicos utilizados para tratar esses pacientes. Van Vuren e colaboradores (2021) esclarecem que o sistema imunológico cronicamente desregulado e o comprometimento cognitivo presente em transtornos mentais podem configurar fatores de risco para a COVID-19. Ainda, os autores afirmam que os medicamentos psiquiátricos possuem mecanismo de ação anti-inflamatório, que pode tornar os pacientes mais suscetíveis a contrair o vírus. Embora essas drogas psicotrópicas, como antidepressivos e antipsicóticos, não sejam imunossupressores propriamente ditos, elas podem exercer redução sutil da resposta imune. Esse efeito de suprimir a resposta inflamatória, apesar de benéfico no tratamento de transtornos mentais, diminui a capacidade do organismo de evitar ou combater efetivamente patógenos, como vírus e bactérias. Um exemplo disso corresponde aos altos índices de pneumonia em usuários de antipsicóticos, o que pode ser um agravante nos casos de COVID-19.

Pacientes com transtornos mentais, que foram infectados pelo vírus, tiveram piora dos sintomas psiquiátricos. Em contrapartida, outro estudo não encontrou evidências de que certos transtornos psiquiátricos, como transtorno de ansiedade, possam aumentar o risco de adquirir COVID-19, assim como a relação causal inversa também não foi confirmada (LUYKX; LIN, 2021).

### **Manejo dos pacientes**

O acompanhamento neuropsiquiátrico em pacientes internados com COVID-19 se mostra essencial, uma vez que a presença desses distúrbios, em geral, implica em um pior



prognóstico e a maior necessidade de oxigenoterapia/ ventilação mecânica. Os casos de *delirium* associados são principalmente dos tipos hiperativo ou misto, o que dificulta a abordagem medicamentosa. Para esses pacientes, a melhor escolha são os antipsicóticos de baixa potência, como os de segunda geração. Em pacientes que apresentam depressão, devido ao estado hiperinflamatório, alguns estudos sugerem o benefício de terapias com imunomoduladores. Já em quadros de ansiedade, o uso de benzodiazepínicos deve ser evitado, pois está associado com a exacerbação da confusão, sedação e quedas (MOREIRA *et al.*, 2020; TURAN *et al.*, 2021).

É importante que se atente para a diferenciação entre as complicações psiquiátricas primárias (induzidas pela infecção) e secundárias (induzidas por drogas), uma vez que elas possuem desfechos e intervenções necessárias diferentes (BORAH *et al.*, 2021).

### **Interações medicamentosas e suas consequências neuropsiquiátricas**

Nas primeiras infecções por coronavírus diagnosticadas, muitos fármacos eram utilizados na tentativa secundária de tratamento, porém, estudos cercaram os seus mecanismos e definiram algumas manifestações, que, na sua maioria, se apresentam de forma negativa. Não obstante todos os efeitos que a doença tem, passou-se a relatar uma grande quantidade de reações adversas por utilização inadequada, inclusive em nível de SNC (BILBUL *et al.*, 2020)

Embora o potencial terapêutico de certos medicamentos reaproveitados tenha levado ao seu uso *off-label*<sup>3</sup> contra a COVID-19, como medicamentos antirretrovirais (remdesivir, favipiravir e combinação de lopinavir-ritonavir), biológicos (tocilizumabe), antibióticos (azitromicina), antiparasitários (cloroquina e hidroxicloroquina) e corticosteroides (dexametasona), infelizmente, os eventos adversos neuropsiquiátricos clínicos associados permanecem uma questão crítica (Tabela 1). Como exemplo disso, tem-se a utilização de cloroquina e hidroxicloroquina, as quais podem causar alucinações e outros sintomas psicóticos. Este risco é exacerbado em pacientes recebendo terapia combinada com lopinavir / ritonavir, devido à inibição do CYP3A4. A administração de corticosteroides, em altas doses, também pode induzir a crises psicóticas. Além disso, a infecção por COVID-19 em si é pró-arritmogênica. Notavelmente, os medicamentos em potencial também podem interagir com os medicamentos de doenças neuropsiquiátricas preexistentes, complicando ainda mais a condição (WANG *et al.*, 2020).

---

<sup>3</sup>O medicamento chamado *off-label* é aquele cuja indicação do profissional assistente diverge do que consta na bula.



**Tabela 1-** Efeitos colaterais psiquiátricos e interações medicamentosas com os tratamentos propostos para COVID-19

Tratamento proposto para a COVID-19	Mecanismo de ação	Efeitos colaterais psiquiátricos	Interações medicamentosas
Azitromicina	Antibacteriano; Antiviral e potencial anti-inflamatório.	Depressão psicótica, catatonia, delírio, reação agressiva, ansiedade, tontura, dor de cabeça, vertigem e sonolência.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Risco de prolongamento do QTc;</li> <li>● Risco de hepatotoxicidade.</li> </ul>
Cloroquina e hidroxicloroquina	Anti-inflamatório; Antiviral: interferência com a ligação vírus-receptor; Efeito imunomodulador.	Psicose, delírio, suicídio, alterações de personalidade, depressão, nervosismo, irritabilidade, impulsos compulsivos, preocupações e agressividade.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Risco de prolongamento do QTc;</li> <li>● Metabolizado pelo CYP3A4;</li> <li>● Risco de hepatotoxicidade;</li> <li>● Risco de convulsões;</li> <li>● Maior risco de efeitos colaterais neuropsiquiátricos quando combinados com inibidores do CYP3A4, glicocorticoides em baixas doses, ingestão de álcool, história familiar de doença psiquiátrica, sexo feminino, baixo peso corporal e dosagem supraterapêutica;</li> <li>● Meia-vida longa (40 h).</li> </ul>
Colchicina	Anti-inflamatório	Em doses tóxicas: delírio, convulsões, fraqueza muscular, reflexos deprimidos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Índice terapêutico estreito - potencial para toxicidade;</li> </ul>
Corticosteroides	Moduladores imunológicos e anti-inflamatórios: podem diminuir a tempestade de citocinas e a síndrome de hiperinflamação.	Depressão, mania, agitação, instabilidade do humor, ansiedade, insônia, catatonia, despersonalização, delírio, demência e psicose.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inconsistentemente relatados como indutores de CYP3A4 e CYP2C19 fracos;</li> <li>● Fenitoína - aumenta o metabolismo hepático de corticosteroides sistêmicos;</li> <li>● A maioria dos efeitos colaterais neuropsiquiátricos ocorre no início do curso de tratamento, geralmente em alguns dias, e a dosagem é o fator de risco mais significativo.</li> </ul>
Favipiravir	Antiviral: inibidor da RNA polimerase dependente de RNA.	Sem informação.	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Possível prolongamento QT.</li> </ul>



Interferon (IFN)	Atividade imunomoduladora e antiproliferativa.	IFN alfa: advertência em caixa para "transtornos neuropsiquiátricos fatais ou com risco de vida". Os efeitos específicos incluem fadiga, transtornos do humor, suicídio, transtornos de ansiedade, irritabilidade, labilidade, apatia, distúrbios do sono e déficits cognitivos IFN beta: fadiga, perda de peso, mialgia, artralgia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nenhuma interação farmacocinética conhecida com psicotrópicos;</li> <li>• Potencial de supressão da medula óssea;</li> <li>• Pode diminuir o limiar de convulsão.</li> </ul>
Lopinavir / Ritonavir	Lopinavir antiviral: Ritonavir: aumenta os níveis plasmáticos de lopinavir.	Possíveis sonhos anormais, agitação, ansiedade, confusão e labilidade emocional. Todos os inibidores de protease associados à parestesias, alterações de paladar e neurotoxicidade.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Extensivamente metabolizado pelo citocromo P450 - risco de múltiplas interações possíveis;</li> <li>• Pode obter concentrações aumentadas de substratos do CYP3A4 ou CYP2D6 coadministrados;</li> <li>• Pode obter concentrações reduzidas de substratos CYP1A2 ou CYP2B6;</li> <li>• Contraindicado com pimozida, midazolam e triazolam, devido ao aumento dos níveis do medicamento e potencialização de efeitos adversos;</li> <li>• Reduz as concentrações de alguns psicotrópicos (por exemplo, bupropiona, metadona, lamotrigina e olanzapina);</li> <li>• Outros efeitos colaterais potenciais que podem impactar o uso de psicotrópicos: síndrome de Stevens Johnson, diabetes mellitus, prolongamento do QTc, pancreatite, neutropenia, hepatotoxicidade e doença renal crônica.</li> </ul>
Remdesivir	COVID-19 grave interage com a RNA polimerase, levando à diminuição do RNA viral.	Sem informação.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Não há informações disponíveis sobre as interações medicamentosas farmacocinéticas;</li> <li>• Risco de níveis elevados de aminotransferase.</li> </ul>
Tocilizumabe	Imunomodulador:	Possíveis efeitos positivos sobre os sintomas depressivos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nenhuma interação importante relatada.</li> </ul>



	pode diminuir a tempestade de citocinas.		
Vitamina C	Aumenta a resposta imunológica, antioxidante.	Nenhuma evidência de efeitos adversos neuropsiquiátricos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A coadministração com barbitúricos pode diminuir os efeitos da vitamina C.</li> </ul>

Adaptado de: BILBUL et al., 2020.

Portanto, a COVID-19 representa uma grande ameaça para o campo da neuropsiquiatria, pois tanto o vírus quanto as terapias potenciais podem induzir distúrbios neurológicos e psiquiátricos (BORAH *et al.*, 2021).

## REFERÊNCIAS

AHMED, H. *et al.* Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East respiratory syndrome (MERS) coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil*, v. 52, n.5, p. 1-11, 2020. Disponível em: <doi: 10.2340/16501977-2694>.

BILBUL, M. *et al.* Psychopharmacology of COVID-19. *Psychosomatics*, v. 61, n. 5, p. 411-427, 2020. Disponível em: <doi: 10.1016/j.psym.2020.05.006>.

BOLDRINI, M.; CANOLL, P. D.; KLEIN, R. S. How COVID-19 affects the brain. *JAMA Psychiatry*, v. 78, n. 6, p. 682-683, 2021. Disponível em: <DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0500>.

BORAH, P. *et al.* Neurological consequences of SARS-CoV-2 infection and concurrence of treatment-induced neuropsychiatric adverse events in COVID-19 patients: navigating the uncharted. *Front Mol Biosci*, v.8, n. 627723, p. 1-17, 2021. Disponível em: <doi: 10.3389/fmolb.2021.627723>.

BROWN, E. *et al.* The potential impact of COVID-19 on psychosis: A rapid review of contemporary epidemic and pandemic research. *Schizophr Res.*, v.2020, n.222, p.79-87, 2020. Disponível em: <doi: 10.1016/j.schres.2020.05.005>.

CAI, X. *et al.* Psychological distress and its correlates among COVID-19 survivors during early convalescence across age groups. *Am J Geriatr Psychiatry Elsevier*, v. 28, n. 10, p. 1030-1039, 2020. Disponível em: <doi: 10.1016/j.jagp.2020.07.003>.

HAWKINS, M. *et al.* A rapid review of the pathoetiology, presentation, and management of delirium in adults with COVID-19. *J Psychosom Res*, v. 141, n.110350, p. 1-17, 2021. Disponível em: <doi: 10.1016/j.jpsychores.2020.110350>.

HU, W. *et al.* COVID-19 outbreak increased risk of schizophrenia in aged adults. *Psych China Xiv*, v. sn, n. sn, p. 1-18, 2020. Disponível em: <DOI : 10.12074/202003.00003>.



KIM, H. *et al.* COVID-19 illness in relation to sleep and burnout. *BMJ Nutr Prev Health*, v. sv, n. sn, p. 1-8, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmjnph-2021-000228>>.

KWONG, A. S. F. *et al.* Mental health before and during the COVID-19 pandemic in two longitudinal UK population cohorts. *Br J Psychiatry*, v. sv, n. sn, p. 1-10, 2020. Disponível em: <[doi: 10.1192/bjp.2020.242](https://doi.org/10.1192/bjp.2020.242)>.

LUYKX, J. J.; LIN, B. D. Are psychiatric disorders risk factors for COVID-19 susceptibility and severity? a two-sample, bidirectional, univariable, and multivariable Mendelian Randomization study. *Transl Psychiatry*, v. 11, n. 1, p. 210, 2021. Disponível em: <[doi: 10.1038/s41398-021-01325-7](https://doi.org/10.1038/s41398-021-01325-7)>.

MÉNDEZ, R. *et al.* Short-term neuropsychiatric outcomes and quality of life in COVID-19 survivors. *J Intern Med*, v. sv, n. sn, p. sp., 2021. Disponível em: <[doi: 10.1111/joim.13262](https://doi.org/10.1111/joim.13262)>.

MICHOPOULOS, V.; VESTER, A.; NEIGH, G. Posttraumatic stress disorder: a metabolic disorder in disguise. *Exp Neurol*, v. 284, n. Pt B, p. 220-29, 2016. Disponível em: <[DOI: 10.1016/j.expneurol.2016.05.038](https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.05.038)>.

MOREIRA, J. L. S. *et al.* The psychiatric and neuropsychiatric repercussions associated with severe infections of COVID-19 and other coronaviruses. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, v. 106, n. 110159, p. 1-9, 2021. Disponível em: <[DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110159](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110159)>.

PARKER, C. *et al.* Depression, anxiety, and acute stress disorder among patients hospitalized with COVID-19: a prospective cohort study. *J Acad Consult Liaison Psychiatry*, v. 62, n. 2, p. 211-219, 2021. Disponível em: <[doi: 10.1016/j.psych.2020.10.001](https://doi.org/10.1016/j.psych.2020.10.001)>.

RESTAURI, N.; SHERIDAN, D. A. Burnout and Posttraumatic Stress Disorder in the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: Intersection, Impact, and Interventions. *J Am Coll Radiol*, v. 17, n. 7, p. 921-926, 2020. Disponível em: <[doi: 10.1016/j.jacr.2020.05.021](https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.05.021)>.

RIGHY, C. *et al.* Prevalence of post-traumatic stress disorder symptoms in adult critical care survivors: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, v. 23, n. 1, p. 213, 2019. Disponível em: <[DOI: 10.1186/s13054-019-2489-3](https://doi.org/10.1186/s13054-019-2489-3)>.

ROY, D. *et al.* Neurological and neuropsychiatric impacts of COVID-19 pandemic. *Can J Neurol Sci*, v. 48, n. 1, p. 9-24, 2021. Disponível em: <[DOI: 10.1017/cjn.2020.173](https://doi.org/10.1017/cjn.2020.173)>.

SINANOVIĆ, O.; MUFTIĆ, M.; SINANOVIĆ, S. COVID-19 Pandemia: Neuropsychiatric Comorbidity and Consequences. *Psychiatr Danub*, v. 32, n. 2, p. 236-244, 2020. Disponível em: <[DOI: 10.24869/psyd.2020.236](https://doi.org/10.24869/psyd.2020.236)>.

STEARDO, L.; STEARDO, L.; VERKHRATSKY, A. Psychiatric face of COVID-19. *Transl Psychiatry*, v. 10, n. 1, p. 261, 2020. Disponível em: <[DOI: 10.1038/s41398-020-00949-5](https://doi.org/10.1038/s41398-020-00949-5)>.

SULTANA, S.; ANANTHAPUR, V. COVID-19 and its impact on neurological manifestations and mental health: the present scenario. *Neurol Sci*, v. 41, n. 11, p. 3015-3020, 2020. Disponível em: <[doi: 10.1007/s10072-020-04695-w](https://doi.org/10.1007/s10072-020-04695-w)>.



TAQUET, M. *et al.* Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *The Lancet*, v. 8, n. 2, p. 130-140, 2021. Disponível em: <DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4>.

TURAN, Ş. *et al.* Characteristics and outcomes of COVID-19 inpatients who underwent psychiatric consultations. *Asian J Psychiatr*, v. 57, n. 102563, p. 1-6, 2021. Disponível em: <DOI: 10.1016/j.ajp.2021.102563>.

VAN VUREN, J. E. *et al.* The neuropsychiatric manifestations of COVID-19: Interactions with psychiatric illness and pharmacological treatment. *Biomed Pharmacother*, v.135, n.111200, p.1-21, 2021. Disponível em: <DOI: 10.1016/j.biopha.2020.111200>.

VARATHARAJ, A. *et al.* Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*, v. 7, n. 20, p. 875- 882, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X>.

VINDEGAARD, N.; BENROS, M. E. COVID-19 pandemic and mental health consequences: systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun*, v. 89, n. May, p. 531-542, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.048>.

WANG, D. *et al.* clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, v. 323, n. 11, p. 1061–1069, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1001/jama.2020.1585>.



## CAPÍTULO 7- COVID-19 E DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

Cibele Ferreira Teixeira<sup>1,2</sup>

Danieli Monteiro Pillar<sup>1</sup>

Raquel de Souza Praia<sup>3,4</sup>

Verônica Farina Azzolin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Laboratório de Biogenômica, Departamento de Morfologia- Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria- RS

<sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Farmacologia- Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria-RS

<sup>3</sup> Fundação Universidade Aberta da Terceira Idade (FUnATI), Manaus- AM.

<sup>4</sup> Oficial de Saúde, Corpo de Bombeiros do Amazonas.

**Resumo:** O vírus SARS-CoV-2 é capaz de invadir o sistema nervoso central por diferentes mecanismos e, assim, causar danos consideráveis às estruturas cerebrais. Frequentemente, a COVID-19 se manifesta por sintomas neurológicos, que incluem dor de cabeça, tontura, consciência prejudicada e doenças cerebrovasculares agudas. As doenças neurodegenerativas, incluindo doença de Alzheimer, doença de Parkinson e esclerose múltipla têm sido apontadas como possíveis fatores de risco da COVID-19. Além disso, existe a hipótese de que a infecção pelo SARS-CoV-2 seja capaz de induzir ou acelerar processos neurodegenerativos. No entanto, trata-se apenas de especulações, sem dados comprovados até o momento. Diante disso, as moléculas bioativas presentes na dieta podem ser consideradas fatores atenuantes do processo patológico da COVID-19.

**Palavras-chave:** SARS-CoV-2; Sistema Nervoso Central; Neuroinvasão; Neurodegeneração.

### Rotas de entrada do SARS-CoV-2 no cérebro

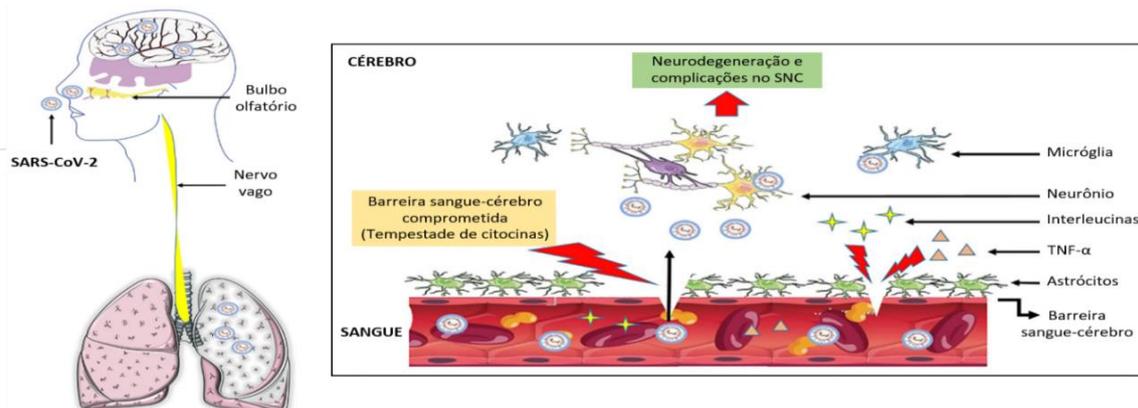
Estudos acerca do vírus SARS-CoV-2 demonstram seu grande poder invasivo e efeito deletério em diferentes órgãos do corpo, como coração, rins, fígado e cérebro, principalmente através da ligação da glicoproteína *spike* (S) da superfície do vírus ao receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) na célula do hospedeiro. Os receptores ECA2 são amplamente expressos por todo o cérebro, em diferentes células, como neurônios, astrócitos e oligodendrócitos, o que torna o sistema nervoso central (SNC) altamente suscetível à infecção e aos danos causados pelo SARS-CoV-2. Sabendo-se da capacidade neuroinvasiva deste vírus, é importante compreender as suas vias de entrada e os seus mecanismos de ação no SNC (DHOUB, 2021; FINSTERER; STOLLBERGER, 2020; WANG; KREAM; STEFANO, 2020).

Uma das rotas de entrada do SARS-CoV-2 no SNC é a via olfatória, uma vez que existe uma grande proximidade entre os neurônios olfatórios e o bulbo olfatório com o cérebro, o que permite a transferência do vírus para o SNC. Além disso, as células ciliadas olfatórias apresentam receptores ECA2, o que facilita a ligação do vírus e a sua penetração no líquido cefalorraquidiano (NAGU *et al.*, 2020).



Uma via adicional para a entrada do vírus no SNC é o sistema nervoso entérico (rede de neurônios que vai desde o estômago até o ânus e tem por função regular funções do sistema gastrointestinal), visto que os enterócitos (células presentes no intestino) apresentam grande quantidade de receptores ECA2 e que este sistema se comunica diretamente com o SNC através do nervo vago, facilitando, assim, a infecção e a transferência do SARS-CoV-2 para o cérebro. A replicação do vírus nas células intestinais pode intensificar uma resposta imune periférica, com a liberação excessiva de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL)-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-7 e fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ , do inglês *tumor necrosis factor - alpha*), o que causa inflamação entérica e rompimento da barreira intestinal, com subsequente infecção sistêmica secundária, translocação viral e neuroinflamação (NAGU *et al.*, 2020).

Outro meio potencial para a entrada do SARS-CoV-2 no SNC é a via circulatória. Uma vez na circulação, o vírus pode se espalhar e infectar vários órgãos. No entanto, em condições normais, a integridade do SNC é protegida pela eficiência combinada das barreiras sangue-cérebro e sangue-líquido cefalorraquidiano. No caso da infecção pelo SARS-CoV-2, as células endoteliais da barreira sangue-cérebro expressam o receptor da ECA2, o que contribui para o poder neuroinvasivo do vírus. Além disso, uma das características da infecção do SARS-CoV-2 é o estabelecimento de um estado inflamatório sistêmico, com a produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, desenvolvendo a chamada tempestade de citocinas. Esse ambiente leva ao rompimento do funcionamento normal da barreira sangue-cérebro, aumentando a sua permeabilidade e, assim, permitindo a entrada de leucócitos infectados pelo vírus. Dessa forma, sugere-se que o SARS-CoV-2 possa utilizar o mecanismo “cavalo de troia” (*Trojan horse*) para ter acesso e conseguir infectar o SNC, no qual ele utiliza os leucócitos como meio de transporte. No SNC, o vírus pode provocar a ativação da micróglia, produção de mediadores inflamatórios, aumento da permeabilidade da barreira sangue-cérebro, infiltração de mais leucócitos do sangue periférico e o consequente estado neuroinflamatório (Figura 1) (NAGU *et al.*, 2020).



**Figura 1:** Rotas de entrada do SARS-CoV-2 no cérebro.

Fonte: Adaptado de NAGU *et al.*, 2020.

### **Manifestações neurológicas associadas à COVID-19**

Muitos pacientes desenvolvem manifestações neurológicas provenientes da sua infecção pelo SARS-CoV-2. Mao e colaboradores (2020) avaliaram as manifestações neurológicas de 214 pacientes hospitalizados com COVID-19 e observaram que 36,4% destes apresentaram algum tipo de sintoma neurológico, entre eles, tontura, dor de cabeça, consciência prejudicada, doenças cerebrovasculares agudas (acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico e hemorragia cerebral), ataxia e convulsão. Em comparação com os pacientes com casos leves, os com infecção grave apresentaram maior incidência de doenças cerebrovasculares agudas e consciência prejudicada.

Um estudo do Reino Unido avaliou os casos clínicos de 125 pacientes positivados para COVID-19. Os resultados mostraram que 77 (62%) deles apresentaram um evento cerebrovascular (AVC isquêmico, hemorragia intracerebral ou vasculite do SNC) e 39 (31%) dos pacientes apresentaram estado mental alterado (encefalopatia não especificada, encefalite ou transtornos neuropsiquiátricos) (VARATHARAJ *et al.*, 2020).

No geral, infecções virais cerebrais levam a danos na estrutura e função do cérebro; no entanto, as consequências da neuroinfecção por SARS-CoV-2 ainda são desconhecidas tanto a curto quanto a longo prazo, nas diferentes faixas etárias. Até o momento, alguns estudos apontam que a presença do vírus no SNC pode levar a uma neurovascularização prejudicada (sangue cerebral diminuído), redução da oxigenação, quadros inflamatórios através da cascata de citocinas, estresse oxidativo, mudança da permeabilidade da barreira sangue-cérebro; fatores que, por consequência, afetam negativamente o funcionamento cerebral. Além disso, existe uma forte relação desses fatores com desmielinização, neurodegeneração e senescência e/ou morte celular, que tendem a se manifestar a longo prazo e que estão envolvidas em mecanismos de diversas doenças neurológicas. No geral, as teorias apontam que o vírus pode levar a problemas cerebrais diretos, agravar problemas preexistentes ou aumentar a suscetibilidade a futuras doenças (DE FELICE *et al.*, 2020; HASCUP; HASCUP, 2020).

Diante disso, torna-se importante o acompanhamento da infecção e da relação da mesma com o SNC, através do monitoramento clínico, realização de exames de imagem e exames no líquido cefalorraquidiano para o monitoramento da neuroinvasão, dos sintomas e das sequelas tardias da infecção. (DE FELICE *et al.*, 2020).



### **Doenças neurodegenerativas como fatores de risco para a infecção por SARS-CoV-2**

As doenças neurodegenerativas são caracterizadas pela disfunção neuronal irreversível, causada pela perda de neurônios no cérebro e na medula espinhal. Elas incluem doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose múltipla, entre outras. Tais doenças são desencadeadas por um conjunto de fatores genéticos, metabólicos e ambientais, levam à progressão da incapacidade e representam um grande impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes (DOLATSHAHI; SABAHI; AARABI, 2021; SHI *et al.*, 2021).

A doença de Alzheimer é o distúrbio neurodegenerativo e a forma de demência mais comum em todo o mundo. O termo demência se refere a um amplo espectro de transtornos caracterizados por deterioração cognitiva global, crônica e geralmente irreversível, levando à alteração progressiva de várias funções, como memória, capacidade de se orientar e alterações da personalidade e do comportamento. O cérebro de pacientes com doença de Alzheimer é caracterizado pela deposição de placas amiloides (acúmulo extracelular de proteínas beta-amiloides) e pela presença de emaranhados neurofibrilares (encontrados dentro dos neurônios e constituídos pela proteína tau), que induzem danos neuronais e perda de sinapses no hipocampo e no córtex cerebral, bem como degeneração dos oligodendrócitos e comprometimento da mielina (CIACCIO *et al.*, 2021; YU *et al.*, 2021).

A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais comum, caracterizada por distúrbios motores (bradicinesia, tremor de repouso, rigidez) e não motores progressivos, devido à perda contínua de neurônios dopaminérgicos na parte compacta da substância negra do mesencéfalo (região localizada na parte superior do tronco encefálico) e ao acúmulo da proteína  $\alpha$ -sinucleína, formando aglomerados intracelulares, chamados de corpos de Lewy (CHANÁ-CUEVAS *et al.*, 2020; SCHIRINZI; LANDI; LIGUORI, 2021).

A esclerose múltipla é uma doença imunomediada crônica do SNC, cuja marca patológica é a desmielinização focal nas substâncias branca e cinzenta do cérebro e da medula espinhal, evidenciada pelo aparecimento de lesões (ou placas) no SNC, e com subsequente neurodegeneração (SCHIRINZI; LANDI; LIGUORI, 2021; WANG; KREAM; STEFANO, 2020).

No cenário atual, foi levantada a hipótese de que indivíduos com doenças neurodegenerativas preexistentes apresentam maior suscetibilidade à COVID-19 e à morte relacionada. Um dos motivos para haver essa especulação é que os fatores de risco importantes tanto para a doença de Alzheimer quanto para a doença de Parkinson incluem idade avançada, doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e obesidade. E, coincidentemente, estes também são apontados como os principais fatores de risco para a COVID-19, o que poderia tornar esses



indivíduos mais vulneráveis e com um risco potencial de contrair a infecção pelo SARS-CoV-2. Como as doenças de Alzheimer e de Parkinson são relacionadas à idade, a imunossenescência é comum nestes pacientes, outro fator que poderia tornar os pacientes mais suscetíveis à infecção (ACHAR; GHOSH, 2020; KUMAR *et al.*, 2021; YU *et al.*, 2021).

Além disso, pessoas com Parkinson apresentam risco de problemas respiratórios, o reflexo da tosse é inibido devido à rigidez da parede torácica, o que leva à pneumonia por aspiração, sendo essa uma das principais causas de morbidade e mortalidade nestes pacientes. Isso pode formar o ambiente mais propício para a infecção por SARS-CoV-2, além de aumentar a propensão a complicações respiratórias graves e desfechos desfavoráveis durante a COVID-19. Em relação à doença de Alzheimer, estudos revelaram que o alelo apo E4 da apolipoproteína E, um conhecido fator de risco genético para a doença de Alzheimer e demência, também está sendo associado ao risco aumentado de COVID-19 (KUMAR *et al.*, 2021; YU *et al.*, 2021). Ainda, pacientes com esclerose múltipla têm um risco aumentado de infecções em comparação com a população geral, portanto, esses pacientes podem estar em maior risco de contrair a doença (RODRIGUEZ *et al.*, 2020).

Em vista dessas características, uma diversidade de estudos vem sendo realizada para investigar se a preexistência de doenças neurodegenerativas torna os indivíduos mais suscetíveis à infecção pelo SARS-CoV-2 e à gravidade da COVID-19. No entanto, até o momento, os dados são bastante conflitantes e não há evidências suficientes para comprovar essa associação (ACHAR; GHOSH, 2020).

### **Infecção por SARS-CoV-2 pode ser um gatilho neurodegenerativo?**

Muitas evidências sugerem uma relação entre infecções virais e o aumento do risco de desenvolver doenças neurodegenerativas. Grande atenção tem sido dada para o possível efeito da infecção pelo SARS-CoV-2 sobre a patogênese de doenças neurodegenerativas, seu potencial como gatilho para o processo neurodegenerativo e o consequente impacto na epidemiologia destas doenças (CHANÁ-CUEVAS *et al.*, 2020; SCHIRINZI; LANDI; LIGUORI, 2021).

Em pacientes com doenças neurodegenerativas, a infecção por SARS-CoV-2 pode acelerar o processo neurodegenerativo, com agravamento dos sintomas neurológicos. É pressuposto que essa infecção está associada a discinesias na doença de Parkinson, recorrência de recidivas na esclerose múltipla, ainda, a declínio cognitivo em pacientes com doença de Alzheimer. O agravamento da demência deve ser considerado um sintoma de COVID-19 em pacientes que possuem esta comorbidade (KUMAR *et al.*, 2021; SHI *et al.*, 2021).



Além dos sintomas neurológicos observados na fase aguda da infecção viral, pode ser que ocorra o desenvolvimento de sequelas neurológicas de longo prazo após a COVID-19, por exemplo, desordens neurodegenerativas. A alta expressão do receptor ECA2 em uma ampla gama de locais no cérebro não só fornece um alvo inicial para o SARS-CoV-2 causar dano cerebral agudo, mas também pode ser a base para alterações neurodegenerativas posteriores. É possível que o vírus se infiltre lenta e difusamente por todo o cérebro e promova a cronicidade das alterações neurodegenerativas meses e anos após a infecção aguda. No entanto, trata-se apenas de especulações e hipóteses, visto que ainda é muito cedo para se observar essas associações (DOLATSHAHI; SABAHI; AARABI, 2021; PAPA *et al.*, 2020, WANG; KREAM; STEFANO, 2020).

Um dos elementos que despertaram a atenção para essa possível associação é a indução de um estado inflamatório sistêmico pelo SARS-CoV-2. A neuroinflamação desempenha um papel crucial na patogênese de doenças neurodegenerativas, como Parkinson, Alzheimer e esclerose múltipla, sendo observado um aumento significativo nos níveis de proteína C reativa, citocinas pró-inflamatórias (incluindo IL-1  $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ ) e quimiocinas no sangue e no líquido cefalorraquidiano dos pacientes acometidos por essas doenças, com uma relação direta entre os níveis destes marcadores e a gravidade clínica das desordens neurodegenerativas. Nos indivíduos com COVID-19, também tem sido observada a produção exacerbada desses mediadores inflamatórios a nível sistêmico, resultando na chamada tempestade de citocinas, que pode alterar a permeabilidade da barreira sangue-cérebro, propiciando a entrada de mediadores inflamatórios ao SNC. Dessa forma, a resposta inflamatória no SNC é potencializada pela ativação da micróglia, que produz mais citocinas e quimiocinas, além da produção de mediadores de estresse oxidativo, como espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio. Esse ambiente neuroinflamatório leva, então, à agregação patológica de proteínas (como  $\alpha$ -sinucleína e beta-amiloide), desmielinização, lesão e morte neuronal, o que pode resultar no desenvolvimento de distúrbios neurodegenerativos ou no agravamento de doenças neurodegenerativas preexistentes (NAGU *et al.*, 2020; SCHIRINZI; LANDI; LIGUORI, 2021; SERRANO-CASTRO *et al.*, 2020).

Outro fator que disparou o alarme sobre essa possível associação é o sintoma de hiposmia (perda parcial do olfato) observado nos pacientes com COVID-19. O SARS-CoV-2 parece ser capaz de penetrar no SNC através do bulbo olfatório, após a infecção nasal. A replicação do vírus no SNC conduz à ativação da micróglia e à produção exacerbada de mediadores inflamatórios, resultando na tempestade de citocinas, que pode levar aos danos cerebrais citados acima. Estudos anteriores já sugeriram que a disfunção olfativa é um



indicador sensível para várias doenças neurodegenerativas, incluindo Parkinson, Alzheimer e demência, sendo a hiposmia uma característica clássica da fase prodrômica destas doenças (MAHALAXMI *et al.*, 2021; NAGU *et al.*, 2020; SCHIRINZI; LANDI; LIGUORI, 2021).

Além disso, a principal apresentação clínica da COVID-19 é a pneumonia, que causa a diminuição da oxigenação do sangue, mesmo em casos leves. Em casos graves, a inflamação onipresente do tecido pulmonar está associada à insuficiência respiratória profunda e à hipóxia grave, a qual afeta inevitavelmente o cérebro, visto que este é o órgão com maior demanda por oxigênio. A hipóxia cerebral grave e/ou prolongada causa privação de energia, dano oxidativo às células neurais, ativação ou exacerbação da resposta inflamatória, podendo, dessa forma, causar danos generalizados às estruturas cerebrais e, por isso, está diretamente ligada à neurodegeneração e déficits cognitivos (VERKHRATSKY *et al.*, 2020).

Entre 20 e 50% dos pacientes com COVID-19 apresentam complicações trombóticas e tromboembólicas, entre elas, o AVC, o qual está associado à neurodegeneração secundária induzida pelo AVC, bem como ao aumento do risco da doença de Alzheimer. Assim, a trombose associada à COVID-19 pode estar diretamente ligada a doenças neurodegenerativas (VERKHRATSKY *et al.*, 2020).

Além disso, alguns pacientes com COVID-19 apresentam sintomas gastrointestinais, incluindo diarreia, náuseas / vômitos, dor abdominal e sangramento gastrointestinal, além de que o RNA do SARS-CoV-2 foi rastreado nas fezes de pacientes infectados, indicando uma localização gastrointestinal do vírus. É mecanicamente possível que os patógenos encontrem seu caminho para o SNC através das terminações nervosas periféricas. Além disso, a infecção intestinal por SARS-CoV2 altera a microbiota intestinal e, conseqüentemente, a fisiologia intestinal em geral, com o aumento da permeabilidade do epitélio gastrointestinal, podendo desempenhar um papel proeminente na disseminação do vírus e sua invasão no SNC. Assim, pode ser possível que a infecção por SARS-CoV-2, ao modificar a microbiota intestinal, leve os pacientes a desenvolverem doenças neurodegenerativas futuras (DOLATSHAHI; SABAHI; AARABI, 2021; SCHIRINZI; LANDI; LIGUORI, 2021).

Também deve ser considerada a comorbidade psiquiátrica da COVID-19. Os pacientes estão expostos a um estresse psicológico significativo, associado a fatores como a gravidade da doença, ambiente hospitalar, isolamento social, medo, entre outros, e podem desenvolver depressão, ansiedade e fadiga, oriundas de causas psicológicas e orgânicas. Independentemente da causa, os transtornos do humor estão associados à neuroinflamação e, muitas vezes, exercem efeitos prejudiciais no SNC, contribuindo para a neurodegeneração. A depressão, por exemplo, é um fator de risco bem conhecido de demência. Assim, a COVID-19 representa um evento



estressante que pode ter um papel no desencadeamento e agravamento das doenças neurodegenerativas (SCHIRINZI; LANDI; LIGUORI, 2021; VERKHRATSKY *et al.*, 2020).

Tomados em conjunto, os dados sugerem, mas ainda sem comprovação, que a infecção por SARS-CoV-2 pode induzir processos neurodegenerativos subsequentes ou acelerar a progressão em pessoas com doenças neurodegenerativas preexistentes. As sequelas neurológicas e o impacto de longo prazo da infecção por SARS-CoV-2 permanecem desconhecidos e serão necessários estudos extensos e cuidadosos, para que a correlação clínico-etiotopatogênica possa ser estabelecida. De qualquer forma, neurologistas, psiquiatras e cuidadores devem estar alertas para as possíveis alterações neurológicas em sobreviventes de COVID-19 (HENEKA *et al.*, 2020; RODRIGUEZ *et al.*, 2020; WANG; KREAM; STEFANO, 2020).

### **Dieta como fator atenuante para complicações neurológicas causadas por COVID-19**

Sabe-se que a alimentação tem grande influência no bom funcionamento do organismo e que hábitos alimentares não saudáveis são fatores de risco para o desenvolvimento de doenças, principalmente aquelas com viés inflamatório. Como visto, o SARS-CoV-2 atua fortemente na inflamação, sendo que sua ação no SNC se dá através disso, assim como as consequências a longo prazo podem estar relacionadas à neurodegeneração. Dessa forma, estudos têm demonstrado que a dieta pode atuar como um fator atenuante desses eventos, fortalecendo o sistema imunológico e apresentando efeitos protetores frente a infecções virais, podendo levar a uma maior chance de cura ou a uma redução dos efeitos negativos a longo prazo (BUTLER; BARRIENTOS, 2020; DIAS; VIANNA, 2020).

A partir daqui, serão abordadas algumas moléculas obtidas da dieta, que podem atuar positivamente frente aos efeitos causados pelo SARS-CoV-2 no cérebro, considerando que o mesmo é um agente viral pró-inflamatório nesse meio e que qualquer molécula que venha a fortalecer o sistema imune estará colaborando para a melhora dos efeitos causados pelo vírus em diferentes órgãos.

É sabido que as vitaminas são fortes aliadas do sistema imune. Estudos mostram que a vitamina A desempenha papel importante no aumento da função imunológica e apresenta um efeito protetor frente a infecções virais. A vitamina E é um potente antioxidante e tem capacidade de modular as funções imunológicas do hospedeiro. Além disso, pode ser capaz de regular parâmetros que levam ao aumento da agregação plaquetária e trombose, alterações estas que podem ser observadas em pacientes com COVID-19. Outra vitamina muito importante é a C, conhecida pelo seu potencial antioxidante e efeito benéfico sobre o sistema imune, já tendo



sido demonstrada a sua eficácia na atenuação de efeitos de infecções virais, sendo possível essa mesma ação frente à infecção pelo SARS-CoV-2. Assim, a vitamina D atua na manutenção da imunidade e na proteção do trato respiratório, reduzindo, assim, as chances de infecções virais por essa via. Ainda, esta vitamina é capaz de aumentar a concentração de citocinas anti-inflamatórias e diminuir a das citocinas pró-inflamatórias, ou seja, atua tanto para evitar a infecção quanto para tentar minimizar os efeitos da mesma (DIAS; VIANNA, 2020; JAYAWARDENA *et al.*, 2020).

Em relação aos oligoelementos (elementos disponíveis na dieta, mas em pequena quantidade), o zinco e o selênio mostram efeitos imunomoduladores favoráveis em infecções respiratórias virais. O zinco apresenta forte relação com a imunidade e a sua homeostase é fundamental para a saúde do cérebro, principalmente no que se refere à cognição. Sabe-se que o desbalanço do zinco no SNC está envolvido em diversas doenças crônicas, como doença de Alzheimer, esclerose lateral amiotrófica, doença de Parkinson, depressão, entre outras. Outro oligoelemento interessante é o selênio, uma vez que ele desempenha importante papel antioxidante e anti-inflamatório no SNC, sendo considerado um elemento de suplementação importante em doenças neurodegenerativas. O selênio também controla mecanismos envolvendo leucócitos, sendo este um efeito muito importante frente a infecção viral cerebral por SARS-CoV-2, já que o vírus utiliza leucócitos como uma das vias de contaminação do SNC (DIAS; VIANNA, 2020; JAYAWARDENA *et al.*, 2020).

Compostos bioativos, como polifenóis e flavonoides, também podem promover efeitos positivos, pois atuam como potenciais antioxidantes e anti-inflamatórios, fortalecendo o sistema imunológico. Por exemplo, estudos sugerem que compostos, como quercetina e fisetina, podem ser benéficos após a infecção viral, tanto para as células cardíacas quanto para as células do SNC. (DIAS; VIANNA, 2020; HASCUP; HASCUP, 2020).

De modo geral, é importante que os indivíduos pós infecção por SARS-CoV-2, independente da gravidade e/ou dos órgãos afetados, mantenham uma dieta saudável, evitando o consumo exagerado de gorduras, açúcares, e optem pelo consumo de alimentos ricos em moléculas bioativas, como legumes, frutas, fibras, entre outros, além de manter hábitos saudáveis, como o consumo regular e adequado de água e a prática de exercícios físicos (BUTLER; BARRIENTOS, 2020).



## REFERÊNCIAS

ACHAR, A.; GHOSH, C. COVID-19-associated neurological disorders: The potential route of CNS invasion and blood-brain barrier relevance. **Cells**, v. 9, n. 11, p. 2360, 2020. Disponível em: <DOI: 10.3390/cells9112360>.

BUTLER, M. J.; BARRIENTOS, R. M. The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 87, p. 53-54, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.040>.

CHANÁ-CUEVAS, P. *et al.* The potential role of SARS-CoV-2 in the pathogenesis of Parkinson's disease. **Frontiers in Neurology**, v. 11, p. 1044, 2020. Disponível em: <DOI: 10.3389/fneur.2020.01044>.

CIACCIO, M. *et al.* COVID-19 and Alzheimer's disease. **Brain Sciences**, v. 11, n. 3, p. 305, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.3390/brainsci11030305>>.

DE FELICE, F. G. *et al.* Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the central nervous system. **Trends in Neurosciences**, v. 43, n. 6, p. 355-357, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1016/j.tins.2020.04.004>.

DHOUIB, I. E. Does coronaviruses induce neurodegenerative diseases? A systematic review on the neurotropism and neuroinvasion of SARS-CoV-2. **Drug Discoveries & Therapeutics**, v. 14, n. 6, p. 262-272, 2021. Disponível em: <DOI: 10.5582/ddt.2020.03106>.

DIAS, J. F.; VIANNA, L. M. **Nutrição, Doenças Crônico-Degenerativas e COVID-19**. 1. ed. Rio de Janeiro: UNIRIO, 2020. 94 p.

DOLATSHAHI, M.; SABAH, M.; AARABI, M. H. Pathophysiological clues to how the emergent SARS-CoV-2 can potentially increase the susceptibility to neurodegeneration. **Molecular Neurobiology**, v. 58, n. 5, p. 2379-2394, 2021. Disponível em: <DOI: 10.1007/s12035-020-02236-2>.

FINSTERER, J.; STOLLBERGER, C. Update on the neurology of COVID-19. **Journal of Medical Virology**, v. 92, n. 11, p. 2316-2318, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1002/jmv.26000>.

HASCUP, E. R.; HASCUP, K. N. Does SARS-CoV-2 infection cause chronic neurological complications? **GeroScience**, v. 42, n. 4, p. 1083-1087, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1007/s11357-020-00207-y>.

HENEKA, M. T. *et al.* Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 12, n. 1, p. 69, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1186/s13195-020-00640-3>.

JAYAWARDENA, R. *et al.* Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 14, p. 367-382, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.015>.



KUMAR, D. *et al.* Neurological manifestation of SARS-CoV-2 induced inflammation and possible therapeutic strategies against COVID-19. **Molecular Neurobiology**, p. 1-18, 2021. Disponível em: <DOI: 10.1007/s12035-021-02318-9>.

MAHALAXMI, I. *et al.* COVID-19 and olfactory dysfunction: A possible associative approach towards neurodegenerative diseases. **Journal of Cellular Physiology**, v. 236, n. 2, p. 763-770, 2021. Disponível em: <DOI: 10.1002/jcp.29937>.

MAO, L. *et al.* Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. **JAMA Neurology**, v. 77, n. 6, p. 683-690, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.1127>.

NAGU, P. *et al.* CNS implications of COVID-19: a comprehensive review. **Reviews in the Neurosciences**, v. 32, n. 2, p. 219-234, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1515/revneuro-2020-0070>.

PAPA, S. M. *et al.* Impact of the COVID-19 pandemic on Parkinson's disease and movement disorders. **Movement Disorders**, v. 35, n. 5, p. 711-715, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1002/mds.28067>.

RODRIGUEZ, M. *et al.* Impact of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in the nervous system: Implications of COVID-19 in neurodegeneration. **Frontiers in Neurology**, v. 11, 583459, 2020. Disponível em: <DOI: 10.3389/fneur.2020.583459>.

SCHIRINZI, T.; LANDI, D.; LIGUORI, C. COVID-19: dealing with a potential risk factor for chronic neurological disorders. **Journal of Neurology**, v. 268, n. 4, p. 1171-1178, 2021. Disponível em: <DOI: 10.1007/s00415-020-10131-y>.

SERRANO-CASTRO, P. J. *et al.* Impact of SARS-CoV-2 infection on neurodegenerative and neuropsychiatric diseases: A delayed pandemic? **Neurologia**, v. 35, n. 4, p. 245-251, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1016/j.nrl.2020.04.002>.

SHI, Y. *et al.* Is SARS-CoV-2 vaccination safe and effective for elderly individuals with neurodegenerative diseases? **Expert Review of Vaccines**, p. 1-9, 2021. Disponível em: <DOI: 10.1080/14760584.2021.1911653>.

VARATHARAJ, A. *et al.* Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. **Lancet Psychiatry**, v. 7, p. 875-882, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X>.

VERKHRATSKY, A. *et al.* Can COVID-19 pandemic boost the epidemic of neurodegenerative diseases? **Biology Direct**, v. 15, n. 1, p. 28, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1186/s13062-020-00282-3>.

WANG, F.; KREAM, R. M.; STEFANO, G. B. Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19. **Medical Science Monitor**, v. 26, e928996, 2020. Disponível em: <DOI: 10.12659/MSM.928996>.



YU, Y. *et al.* Alzheimer's and Parkinson's diseases predict different COVID-19 outcomes: A UK Biobank study. **Geriatrics**, v. 6, n. 1, p. 10, 2021. Disponível em: <DOI: 10.3390/geriatrics6010010>.



## CAPÍTULO 8- COVID-19 E IMUNOSSUPRESSÃO

Carolina Rodrigues de Freitas<sup>1</sup>

Jaqueline Grejanim<sup>1</sup>

Gustavo Cardenas Monteiro<sup>1</sup>

Ivana Beatrice Mânica da Cruz<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Laboratório de Biogenômica, Departamento de Morfologia- Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria-RS

<sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Gerontologia- Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria-RS

**Resumo:** O sistema imune é responsável por proteger o corpo humano contra microrganismos. Alguns indivíduos possuem suscetibilidade aumentada a infecções, visto que seu sistema imune possui falhas. Essa condição é denominada imunossupressão e pode ser provocada pela COVID-19. Isso ocorre porque o vírus SARS-CoV-2 causa aumento da produção de citocinas e, como consequência, linfopenia, configurando um quadro de supressão do sistema imune. Dessa forma, pacientes com doenças que necessitam de medicamentos imunossupressores devem ser avaliados individualmente quanto à suspensão ou redução da dose farmacológica em caso de infecção por SARS-CoV-2. Indivíduos receptores de órgãos sólidos também necessitam de terapia imunossupressora para evitar uma possível rejeição e, em geral, possuem desfechos desfavoráveis em casos de diagnóstico de COVID-19.

**Palavras-chaves:** Imunidade; Infecções por Coronavírus; Transplantes; Imunossupressores.

### O que é Imunossupressão?

O sistema imune é composto por diferentes células e moléculas, que têm a função de promover a imunidade. A imunidade, por sua vez, é a capacidade que o corpo humano tem de proteger-se da infecção por microrganismos, como fungos, bactérias, vírus e protozoários, e dos danos que podem ser causados por substâncias estranhas que não são infecciosas (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019(c)).

Para que tudo isso ocorra de forma adequada, o sistema imune conta com duas vertentes, a imunidade inata e a adaptativa. A imunidade inata é uma das primeiras linhas de defesa do corpo humano contra organismos indesejáveis, visto que todos os seus componentes são produzidos previamente à infecção, o que permite uma ação imediata. Essa vertente do sistema imune é composta por barreiras epiteliais e mucosas, por células, como os mastócitos, os macrófagos, os neutrófilos, as dendríticas e as *natural killer*, e por proteínas do sistema complemento e proteínas mediadoras de inflamação (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019(a), 2019(c)).

A imunidade adaptativa, por sua vez, costuma ser mais específica para o patógeno que está causando a infecção e por esse motivo demora mais para acontecer, uma vez que seus



componentes precisam ser recrutados e produzidos. A imunidade adaptativa é dividida em imunidade celular, mediada por células T, e em imunidade humoral, mediada por células B e por imunoglobulinas (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019(a)).

O sistema imune tem uma grande importância na sobrevivência dos indivíduos, pois, ao funcionar de maneira adequada e íntegra, protege e combate as infecções pelos microrganismos. Contudo, diversas situações podem causar defeitos nesse sistema, levando o indivíduo a um estado de imunossupressão (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019(b)).

A imunossupressão é caracterizada, principalmente, por aumentar a suscetibilidade a infecções e isso vai depender diretamente de qual parte do sistema imune que está alterada. Defeitos na imunidade celular, por exemplo, podem aumentar as chances de o indivíduo sofrer de infecção oportunista, que é provocada por patógenos que não causam doença em indivíduos saudáveis (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019(b); LEVINSON, 2016).

Essa condição de imunossupressão pode ser causada por vários fatores (tabela 1). Entre eles, está o uso de fármacos imunossupressores, que, como o próprio nome sugere, suprimem o sistema imune, e são as terapias utilizadas em doenças autoimunes e inflamatórias. Nessas doenças, geralmente, algum componente ou mecanismo do sistema imune está causando prejuízos, uma vez que está acima dos níveis desejados, muitas vezes muito elevado. Os corticosteroides são um exemplo clássico de fármacos imunossupressores, visto que reduzem toda a resposta do sistema imune (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019(b); LEVINSON, 2016).

Além do uso de fármacos que suprimem o sistema imune, a imunossupressão pode ser causada por distúrbios genéticos, que alteram a imunidade inata ou a imunidade adaptativa, e são geralmente diagnosticados na infância. Ainda, outras condições, como desnutrição, neoplasias, em especial aquelas de medula óssea, ausência de baço e infecções por microrganismos, principalmente pelo vírus da imunodeficiência humana, podem causar imunossupressão em indivíduos sem qualquer alteração genética que suprima o sistema imune (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019(b); LEVINSON, 2016).

**Tabela 1:** Causas de imunodeficiências adquiridas.

Imunodeficiências adquiridas	Desnutrição
	Neoplasias



	Imunossupressão como complicação biológica de patologias	Infecções como as causadas pelo vírus do sarampo e o vírus linfotrópico de células T humanas tipo 1
	Imunossupressão iatrogênica	Tratamento de doenças inflamatórias com fármacos anti-inflamatórios ou corticosteroides
		Prevenção da rejeição de transplantes com fármacos anti-inflamatórios ou corticosteroides
		Tratamento do câncer com fármacos quimioterápicos
	Infecção que tem como alvo as células do sistema imune	Infecção pelo HIV
	Outras causas	Ausência de baço pela retirada cirúrgica após trauma
		Tratamento de doenças hematológicas como anemia hemolítica autoimune e a trombocitopenia

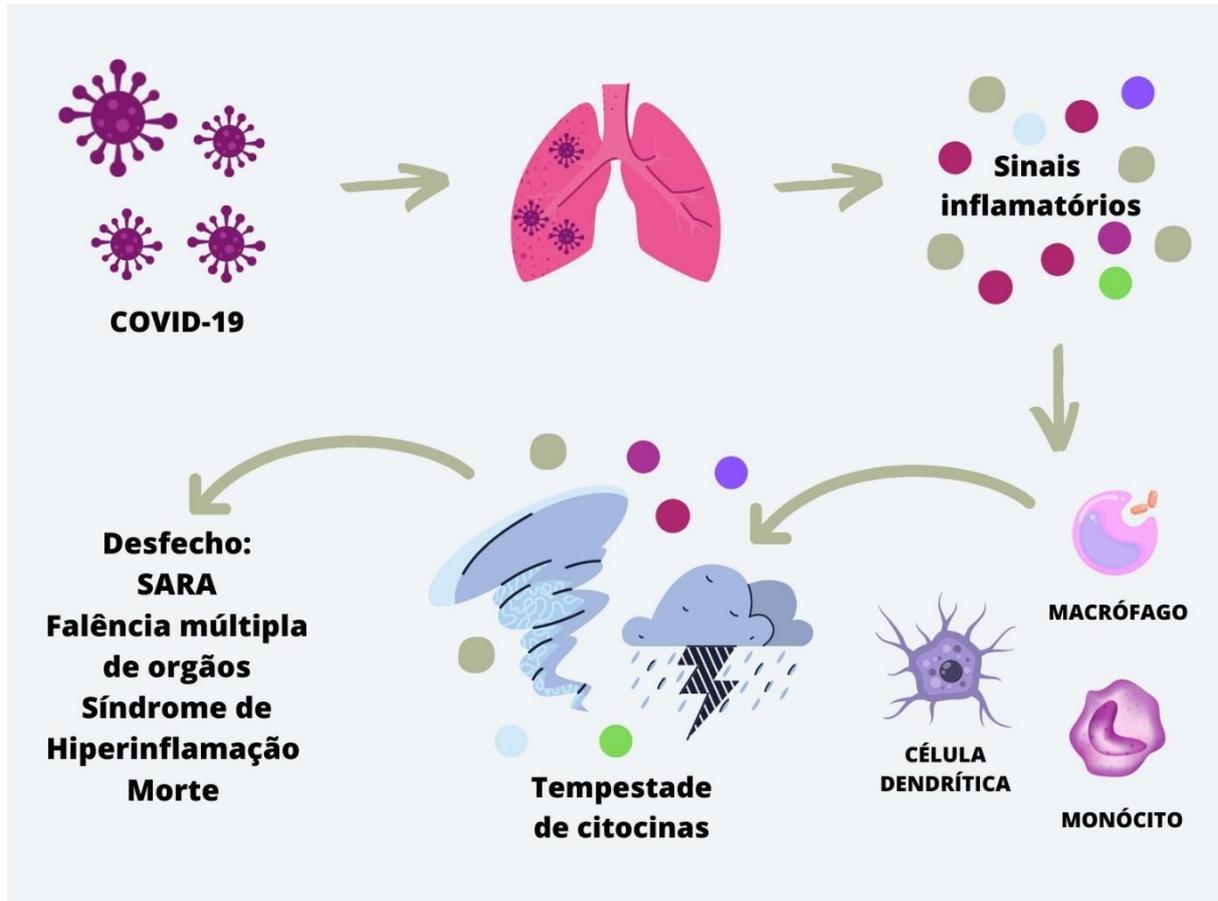
### Como acontece a supressão imunológica na COVID-19?

Para adentrar as células epiteliais respiratórias do hospedeiro, o SARS-CoV-2, liga-se na enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) por meio da glicoproteína *spike* (proteína S) localizada na superfície viral. Após entrar na célula, o RNA do vírus entra no núcleo e o processo de replicação é iniciado (YAN *et al*, 2020).

Várias teorias documentadas tentam descrever como o SARS-CoV-2 provoca a morbimortalidade nos pacientes. A mais conhecida é denominada “tempestade de citocinas” e é caracterizada por um estado hiperinflamatório, em que há excesso de produção de citocinas, principalmente, a interleucina (IL)-6, a IL-10 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ , do



inglês *tumor necrosis fator - alpha*). As células que estão mais envolvidas na produção excessiva dessas citocinas são os monócitos e os macrófagos. Em todas as pessoas infectadas por esse vírus, há um leve aumento dessas citocinas pró-inflamatórias, contudo, a tempestade de citocinas (figura 1) está mais associada a casos graves da COVID-19, em que há extensa lesão pulmonar (PEDERSEN, 2020; REMY, 2020; SHI, 2021).



**Figura 1:** Como acontece a tempestade de citocinas durante a COVID-19.  
Fonte: Elaborado pelas autoras deste capítulo

Além disso, a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 parece provocar uma imunossupressão temporária. Essa condição está associada a uma dificuldade do hospedeiro de conter a replicação desse vírus e a uma suscetibilidade aumentada às infecções secundárias. Em pacientes em estado grave, essa imunossupressão parece ser progressiva e estar relacionada com a morte. Outros estudos ainda associam esse estado de imunossupressão ao desenvolvimento de autoimunidade após a cura da COVID-19 (CANÃS, 2020; HUANG, 2020; REMY, 2020).

A imunossupressão acontece, principalmente, pela redução do número de linfócitos e parece ter uma importante função na morbimortalidade pela doença. Isso acontece porque os linfócitos T têm como objetivo tentar erradicar todos os tipos de vírus do organismo. Essas

células, em especial as TCD8<sup>+</sup>, produzem moléculas que auxiliam na destruição do vírus, como interferon  $\gamma$ , perforinas e granzimas. O interferon  $\gamma$  ativa os fagócitos, enquanto as perforinas e as granzimas matam as células que estão infectadas pelo vírus. Já os linfócitos TCD4<sup>+</sup> agem ativando os linfócitos TCD8<sup>+</sup> por meio da produção de citocinas e por outros mecanismos. Dessa forma, a deficiência do sistema imunológico permite a replicação excessiva do vírus SARS-CoV-2, que acaba gerando lesão em órgãos vitais, e a entrada de outros patógenos, característicos de infecções secundárias. Tudo isso contribui para um agravamento significativo do quadro. Evidências recentes mostraram que cerca de 50% dos pacientes que morreram pela COVID-19 adquiriram algum tipo de infecção secundária hospitalar (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019(a); REMY, 2020).

Em um estudo com mais de 499 pessoas infectadas pela COVID-19, foi possível perceber uma redução significativa na contagem de linfócitos TCD4<sup>+</sup> e TCD8<sup>+</sup> em cerca de 70% dos pacientes com quadros menos graves que não necessitavam de internação na unidade de terapia intensiva (UTI). Já nos pacientes que estavam internados na UTI, observou-se supressão do número de linfócitos TCD8<sup>+</sup> em 100% dos pacientes e redução dos linfócitos TCD4<sup>+</sup> em 95% dos indivíduos (DIAO, 2020).

Além de estarem suprimidos, acredita-se também que os linfócitos estão exauridos durante a infecção pelo SARS-CoV-2. Esse estado de exaustão acontece quando as células começam a apresentar um maior número de receptores inibitórios e dificuldade para realizar sua função. Nota-se que os marcadores de exaustão, como os fatores inibidores de imunidade PD-1 e Tim-3, localizados na superfície celular, estão aumentados em pacientes que estão na UTI, o que mostra que há maior exaustão de linfócitos T nesses pacientes. A IL-10 parece estar associada ao mecanismo fisiopatológico de exaustão e também ao da linfopenia – redução do número de linfócitos –, visto que inibe a proliferação de linfócitos T (DIAO, 2020).

As células dendríticas e as células *natural killer* também são alteradas pela COVID-19. Observa-se uma perda da função apresentadora de antígenos das células dendríticas durante a infecção e redução da contagem dessas células em pacientes com quadros graves que estão recebendo ventilação mecânica. Já as células *natural killer* parecem estar suprimidas em maior ou menor grau em todos os pacientes com a doença (ZHENG, 2020).

Outros estudos mostraram que há uma depleção de linfócitos B em pacientes com COVID-19. Esse achado estava relacionado com maior mortalidade pela doença e maior chance de infecções secundárias (LENTI, 2020).

A causa para essa imunossupressão ainda não está totalmente elucidada. Contudo, acredita-se que diversas variáveis podem estar associadas, entre elas, o aumento da produção



de citocinas, principalmente, IL-10, IL-6 e TNF- $\alpha$ . Acredita-se que as citocinas produzidas durante a infecção pela COVID-19 podem causar apoptose e necrose nos linfócitos T e, assim, reduzir sua contagem. O TNF- $\alpha$ , por exemplo, pode desencadear o processo de apoptose em linfócitos T ao se ligar ao receptor TNFR1, que fica localizado na célula. Já a IL-6, ao ser produzida de forma sustentada e elevada, como acontece na COVID-19, pode promover inflamação crônica, que também auxilia na imunossupressão (CANÃS, 2020; DIAO, 2020; REMY, 2020).

E ainda, alguns relatos mostraram casos de pacientes que se recuperaram da COVID-19, mas desenvolveram doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico e anemia hemolítica autoimune. O desenvolvimento de autoimunidade após a cura da doença parece ser uma das consequências da imunossupressão mediada pela infecção causada pelo SARS-CoV-2. Acredita-se que a supressão do sistema imune pode provocar uma perda da tolerância aos autoantígenos – antígenos próprios do organismo –, o que faz com o que corpo comece a produzir autoanticorpos contra os autoantígenos, que antes não representavam ameaça. Esse fenômeno já foi relatado após a cura de outras doenças virais, como hepatite C e Chikungunya. Contudo, mais estudos ainda precisam ser realizados para confirmar essa associação (CANÃS, 2020).

### **Fármacos imunossupressores e a gravidade da COVID-19**

As doenças autoimunes, como a esclerose múltipla e a artrite reumatoide, são resultado do mau funcionamento do sistema imunológico, fazendo com que as células de defesa ataquem o próprio organismo. Dessa forma, os indivíduos que possuem essas patologias necessitam de fármacos que regulam a imunidade por meio da imunossupressão, de modo a controlar esse sistema, para que não ocorra o acometimento do organismo (BRUNTON, 2019).

Pacientes que foram farmacologicamente imunossuprimidos antes ou durante a pandemia da COVID-19 devem ser analisados de forma particular, visto a vulnerabilidade desses indivíduos e a falta de pesquisas que englobam o manejo desses pacientes na atual pandemia (MANANSALA, 2021).

A Sociedade Brasileira de Reumatologia publicou uma cartilha com recomendações para o tratamento de doenças imunomediadas frente à infecção pelo SARS-CoV-2. No geral, indivíduos que fazem uso de fármacos imunossupressores (tabela 2) – corticosteroides, metotrexato, leflunomida, ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina, micofenolato de mofetila, imunobiológicos e inibidores de JAK – são considerados de alto risco (BRUNTON; DANDAN; KNOLLMANN, 2019). Se for confirmada a infecção, esses medicamentos devem ser suspensos de forma temporária, até que os sintomas da COVID-19 desapareçam (BRASIL,



2020). Contudo, ainda não existem informações completas acerca do comportamento do sistema imune durante a infecção pelo SARS-CoV-2 em pacientes que já utilizam fármacos imunossupressores. Dessa forma, essas medidas devem ser analisadas individualmente, considerando a doença em questão e o quadro infeccioso (GRABBE; BEISSERT; ENK, 2021).

Foi publicada uma revisão sistemática com informações que corroboram com a Sociedade Brasileira de Reumatologia. Esse estudo concluiu um desfecho de risco desfavorável mínimo em pacientes com COVID-19 e em uso de fármacos imunossupressores por outras condições. Assim, a recomendação demanda que a modificação ou descontinuação da terapia imunossupressora deve ser individualizada com atenção a possíveis complicações (MARQUES *et al*, 2021).

Além disso, um relato de caso apresentou um paciente portador de esclerose múltipla, de 35 anos e sem outras comorbidades, infectado pelo vírus SARS-CoV-2. A doença COVID-19 se desenvolveu sem complicações. Esse paciente utilizava no tratamento da esclerose múltipla o medicamento alentuzumabe – anticorpo monoclonal que causa a depleção de linfócitos circulantes (GUEVARA *et al*, 2021) Outros casos abordam pacientes que utilizam a mesma classe de fármacos e foram diagnosticados com COVID-19, sem complicações e sem desfechos fatais. Há uma especulação de que a redução do número de linfócitos, por fármacos imunossupressores, no organismo desses pacientes pode ter sido favorável durante a infecção por SARS-CoV-2, evitando uma resposta imunológica exacerbada. Outros autores ainda acreditam que a imunossupressão em pacientes com COVID-19 está associada ao menor risco de desenvolvimento da Síndrome de Angústia Respiratória Aguda (SARA), tendo, assim, um possível efeito protetor (MONREAL *et al*, 2021).

Em suma, ainda não existem evidências concretas acerca do estado clínico de pacientes em uso de fármacos imunossupressores simultaneamente infectados pelo vírus SARS-CoV-2. Dessa forma, até então, recomenda-se avaliar individualmente cada paciente, levando em consideração a necessidade do fármaco imunossupressor e a gravidade da COVID-19.

**Tabela 2:** Fármacos imunossupressores e suas classes.

Glicocorticoides	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Prednisona</li> <li>● Prednisolona</li> <li>● Metilprednisolona</li> <li>● Dexametasona</li> </ul>
Inibidores da calcineurina	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ciclosporina</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Tacrolimo</li> </ul>
Agentes antiproliferativos e antimetabólicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Azatioprina</li> <li>● Micofenolato de mofetila</li> <li>● Sirolimo</li> <li>● Everolimo</li> <li>● Tensiolimo</li> </ul>
Bloqueador coestimulador de células T	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Belatacepte</li> </ul>
Anticorpos	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Globulina antilinfocitária (ATGAM e Timoglobulina)</li> <li>● Muromonabe CD3</li> <li>● Anti-CD25 (Basiliximabe, Daclizumabe, Abatacepte e Belatacepte)</li> <li>● Anti-CD52 (Alentuzumabe)</li> <li>● Anti-CD154</li> <li>● Anti-CD20 (Rituximabe e Ocrelizumabe)</li> <li>● Anti-TNF (Infliximabe, Etanercepte, Adalimumabe, Golimumabe, Certolizumabe)</li> <li>● Anti-IL-1 (Anacinra, Canakinumabe e Rilonacepte)</li> <li>● Anti-LFA-1 (Efalizumabe)</li> <li>● Anti-CD2 (Alefacepte e Belimumabe)</li> <li>● Anti-VLA-4 (Natalizumabe)</li> </ul>
Terapia para Esclerose Múltipla	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Ocrelizumabe</li> <li>● Natalizumabe</li> <li>● Alentuzumabe</li> <li>● IFN-β</li> <li>● Fingolimode</li> <li>● Fumarato de dimetila</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Acetato de glatirâmer</li> <li>● Teriflunomida</li> </ul>
--	--

### COVID-19 em pacientes receptores de transplante

O sistema imune possui capacidade de discriminar o intrínseco do extrínseco, ou seja, o que é do organismo, do que não é. Dessa forma, as células de defesa medeiam a rejeição de transplantes. Na realização de um procedimento como transplante de órgãos sólidos, os indivíduos são propositalmente imunossuprimidos pelo uso de medicamentos, de forma a prevenir uma possível evolução para rejeição ao órgão transplantado (THNG *et al*, 2021). Essa imunossupressão pode variar de acordo com o tipo de transplante, o tempo de procedimento e quais medicamentos foram utilizados (ROBERTS *et al*, 2021). Com relação aos indicativos acerca do desempenho de pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2 e que estão na fila para receber transplante de órgãos sólidos, até então, as evidências partem de relatos de casos, estudos de coorte, relatos de experiência e revisões sistemáticas.

Em um estudo retrospectivo, foram analisados registros médicos contendo os parâmetros clínicos, dados demográficos, curso e desfecho da doença de todos os receptores de transplante de órgãos sólidos que tiveram COVID-19 em 12 hospitais de Massachussets, nos Estados Unidos. Dos 52 pacientes selecionados, 83% possuíam hipertensão arterial sistêmica e 35% tinham diagnóstico de diabetes. Além disso, a maioria desses indivíduos utilizava os seguintes medicamentos para imunossupressão: tacrolimo, micofenolato e corticosteroides em doses baixas. No tocante a internação desses pacientes, 40 necessitaram de admissão em hospital, dos quais 11 foram para UTI. No geral, esses números são mais altos quando comparados com a população geral que é contaminada pelo vírus SARS-CoV-2, sugerindo um potencial impacto adverso derivado da imunossupressão nesses pacientes (ROBERTS *et al*, 2021).

Outro estudo, realizado na Europa, descreveu características clínicas e resultados iniciais de receptores de transplante hepático, infectados pelo vírus SARS-CoV-2. Foram incluídos na análise 57 pacientes, dos quais 37% haviam recebido o transplante há mais de 10 anos e 19% há menos de um ano. Em sua maioria, os pacientes já possuíam comorbidades como hipertensão arterial sistêmica (56%), principalmente os que haviam recebido o transplante há mais tempo. Durante a COVID-19, os sintomas mais comuns desenvolvidos pelos pacientes que haviam recebido o órgão há mais de 10 anos foram febre e dispneia – dificuldade em respirar. Quanto à evolução clínica, 72% dos pacientes estudados foram



hospitalizados, 10% foram admitidos no centro de terapia intensiva em algum momento do tratamento e 19% desenvolveram SARA (BECCHETTI *et al*, 2021).

Uma revisão sistemática, que analisou o mecanismo de ação das drogas imunossupressoras e seu efeito na infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com transplante hepático, sugeriu algumas diretrizes para o manejo da imunossupressão. A proposta visou fornecer adaptação para os pacientes, de acordo com o grau da infecção. Diante disso, em transplantados com infecção assintomática ou leve, recomendou-se a redução ou suspensão dos medicamentos micofenolato de mofetila ou everolimo, se fizerem parte do tratamento, substituindo-os por doses baixas de prednisona. Ainda, para esse grupo, foi recomendado o monitoramento cuidadoso de interações medicamentosas. Já para os pacientes transplantados com COVID-19 grave (pneumonia em qualquer uma de suas fases), a proposta foi a suspensão ou redução dos medicamentos e sua substituição por corticosteroides. Ao deliberar a dose desses medicamentos, é importante considerar se o paciente recebeu imunomoduladores, como inibidores do receptor de IL-6. Por fim, essa revisão recomendou para esse grupo, o monitoramento das interações medicamentosas, principalmente, nos indivíduos que receberam fármacos antivirais (FORNS; NAVASA, 2021).

Outrossim, uma coorte retrospectiva, realizada na Turquia com pacientes receptores de transplante renal e diagnóstico positivo para COVID-19, encontrou maiores taxas de mortalidade nesses indivíduos, quando comparados com a população em geral. Dos 40 pacientes acompanhados durante 32 dias, todos estavam com pneumonia moderada ou grave e 5 foram a óbito após serem remanejados para a UTI. Possivelmente, isso está relacionado com as terapias imunossupressoras que esses pacientes recebem. Dessa forma, o estudo recomenda a redução da imunossupressão nesses pacientes durante o tratamento da COVID-19 (DEMIR *et al*, 2021).

Portanto, percebe-se que ainda não existem evidências concretas sobre a gravidade da COVID-19 em pacientes que receberam ou irão receber transplantes de órgãos sólidos. Contudo, no geral, os indivíduos transplantados possuem desfechos mais graves. Assim, as recomendações devem ser individualizadas de acordo com o fármaco imunossupressor utilizado, com a gravidade da infecção pelo SARS-CoV-2 e pela condição do paciente.

## REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. Circulação de Leucócitos e Migração para os Tecidos. *In*: ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019(a). p. 37- 55.



ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. Imunodeficiências Congênitas e Adquiridas. *In: ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. Imunologia Celular e Molecular*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019(b). p. 457- 486.

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. Propriedades e Visão Geral das Respostas Imunes. *In: ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. Imunologia Celular e Molecular*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019(c). p. 2- 11.

BECCHETTI, C. *et al.* COVID-19 in an international European liver transplant recipient cohort. *Gut*, England, v. 69, n. 10, p. 1832- 1840, jun. 2020. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32571972/>>. Acesso em: 13 maio. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Sociedade Brasileira de Dermatologia. Sociedade Brasileira de Reumatologia. Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil. Sociedade Brasileira de Infectologia. Atualização das recomendações para os profissionais de saúde e pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas: reumatológicas, dermatológicas e gastrointestinais, frente à infecção pelo 2019-ncov atualização: (19/03/2020). Disponível em: [https://abcd.org.br/covid/atualizacao\\_coronavirus.pdf](https://abcd.org.br/covid/atualizacao_coronavirus.pdf). Acesso em: 13 maio. 2021.

BRUNTON, L. L.; DANDAN, R. H.; KNOLLMANN, C. B. Imunossuppressores e Tolerógenos. *In: BRUNTON, L. L.; DANDAN, R. H.; KNOLLMANN, C. B. As Bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman*. Porto Alegre: Artmed, 2019. p. 807-808.

CANÃS, C. A. The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals. *Medical Hypotheses*, New York, v. 145, out. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110345>. Acesso em: 23 abr. 2021.

DEMIR, E. *et al.* COVID-19 in kidney transplant recipients: A multicenter experience in Istanbul. *Transplant infectious disease: an official journal of the Transplantation Society*, Denmark, v. 22, n. 5, jul. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32657540/>. Acesso em: 13 maio. 2021.

DIAO, B. *et al.* Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Frontiers in Immunology*, Switzerland, v. 11, n. 827, maio. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827>. Acesso em: 24 abr. 2021.

FORNS, X.; NAVASA, M. Liver transplant immunosuppression during the COVID-19 pandemic. *Gastroenterología y Hepatología*, Spain, v. 43, n. 8, p. 457- 463, jun. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32646657/>. Acesso em: 12 maio. 2021.

GRABBE, S.; BEISSERT, S.; ENK, A. Systemic immunosuppression in times of COVID-19: Do we need to rethink our standards?. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, Germany, v. 18, n. 8, p. 810-813, ago. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32743938/>. Acesso em: 13 maio. 2021.

GUEVARA, C. *et al.* Mild COVID-19 infection in a patient with multiple sclerosis and severe depletion of T-lymphocyte subsets due to alemtuzumab. *Multiple Sclerosis and Related*



**Disorders**, Netherlands, v. 44, set. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32593959/>. Acesso em: 7 maio. 2021.

HUANG, C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**. England, v. 395, n. 10223, p. 497-506, 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: 24 abr. 2021.

LENTI, M. V. *et al.* Depletion of circulating IgM memory B cells predicts unfavourable outcome in COVID-19. **Scientific Reports**, England, v. 10, n. 20836, nov. 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-77945-8>. Acesso em: 25 abr. 2021.

LEVINSON, W. Imunodeficiência. In: LEVINSON, W. **Microbiologia Médica**. Porto Alegre: AMGH EDITORA LTDA, 2016. p. 561- 567.

MANANSALA, M. *et al.* Management of immunosuppressants in the era of coronavirus disease-2019. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**, United States, v. 27, n.3, p. 176-183, maio. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33779588/>. Acesso em: 10 maio. 2021.

MARQUES, C. D. L. *et al.* High levels of immunosuppression are related to unfavourable outcomes in hospitalised patients with rheumatic diseases and COVID-19: first results of ReumaCoV Brasil registry. **Rheumatic & Musculoskeletal Diseases Open**, England, v. 7, n. 1, jan. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33510041/>. Acesso em: 12 maio. 2021.

MONREAL, E. *et al.* Non-severe immunosuppression might be associated with a lower risk of moderate-severe acute respiratory distress syndrome in COVID-19: A pilot study. **Journal of Medical Virology**, United States, v. 93, n. 4, p. 2243- 2251, abr. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33165922/>. Acesso em: 5 maio. 2021.

PEDERSEN, S. F.; HO, Y. C. SARS-CoV-2: a storm is raging. **The Journal of Clinical Investigation**, United States, v. 130, n. 5, p. 2202- 2205, maio. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/JCI137647>. Acesso em: 23 abr. 2021.

REMY, K. E. *et al.* Severe immunosuppression and not a cytokine storm characterizes COVID-19 infections. **Journal of Clinical Investigation Insight**, United States, v. 5, n. 17, set. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.140329>. Acesso em: 24 abr. 2021.

ROBERTS, M. B. *et al.* COVID-19 in solid organ transplant recipients: Dynamics of disease progression and inflammatory markers in ICU and non-ICU admitted patients. **Transplant infectious disease: an Official Journal of the Transplantation Society**, Denmark, v. 22, n. 5, jul. 2020. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32654303/>. Acesso em: 13 maio. 2021.

SHI, W. *et al.* High-dimensional single-cell analysis reveals the immune characteristics of COVID-19. **American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology**, United States, v. 320, n. 1, p. L84– L98, jan. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00355.2020>. Acesso em: 25 abr. 2021.



THNG, Z. X. *et al.* COVID-19 and immunosuppression: a review of current clinical experiences and implications for ophthalmology patients taking immunosuppressive drugs. **The British Journal of Ophthalmology**, England, v.105, n.3, p. 306- 310, jun. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7316101/>. Acesso em: 10 maio. 2021.

YAN, R. *et al.* Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. **Science**, United States, v. 367, n. 6485, p. 1444- 1448, mar. 2020. Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/367/6485/1444>. Acesso em: 23 abr. 2021.

ZHENG, M. *et al.* Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. **Cellular & Molecular Immunology**, China, v. 17, n. 5, p. 533– 535, mar. 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41423-020-0402-2>. Acesso em: 23 abr. 2021.



## CAPÍTULO 9- COVID-19: OLFATO, PALADAR, VISÃO E AUDIÇÃO

Andressa Moura Hoppen<sup>1</sup>

Kassem de Oliveira Hamad<sup>1</sup>

Ivana Beatrice Mânica da Cruz<sup>1,2,3</sup>

Charles Elias Assmann<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Laboratório de Biogenômica, Departamento de Morfologia-Universidade Federal de Santa Maria,  
Santa Maria-RS

<sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Gerontologia- Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria-RS

<sup>3</sup> Programa de Pós-Graduação em Farmacologia - Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria-RS

<sup>4</sup> Programa de Pós-Graduação em Bioquímica Toxicológica- Universidade Federal de Santa Maria,  
Santa Maria-RS

**Resumo:** As alterações olfativas e gustativas são comumente associadas à infecção por SARS-CoV-2, entretanto, complicações visuais e auditivas, embora sejam relatadas, são menos prevalentes. Diante disso e no intuito de melhorar a terapêutica da COVID-19, literatura crescente vem buscando compreender a fisiopatologia e sintomatologia da doença, embora os mecanismos subjacentes ainda não estejam totalmente esclarecidos. Nesse contexto, o capítulo a seguir irá discorrer acerca de alguns aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e de tratamento das complicações decorrentes da COVID-19 relacionadas com o olfato, paladar, visão e audição.

**Palavras-chave:** SARS-CoV-2, Epidemiologia, Fisiopatologia, Tratamento.

### COVID-19 E OLFATO

#### Introdução

A pandemia de COVID-19 vem impactando profundamente todos os países do mundo. A transmissão do agente causador da doença, o novo coronavírus denominado de SARS-CoV-2, ocorre, sobretudo, através da propagação de um indivíduo para outro de gotículas contaminadas com o vírus, que podem entrar em contato com as mucosas presentes nos olhos, nariz e boca (DOUGLAS; DOUGLAS; MOSCHOS, 2020).

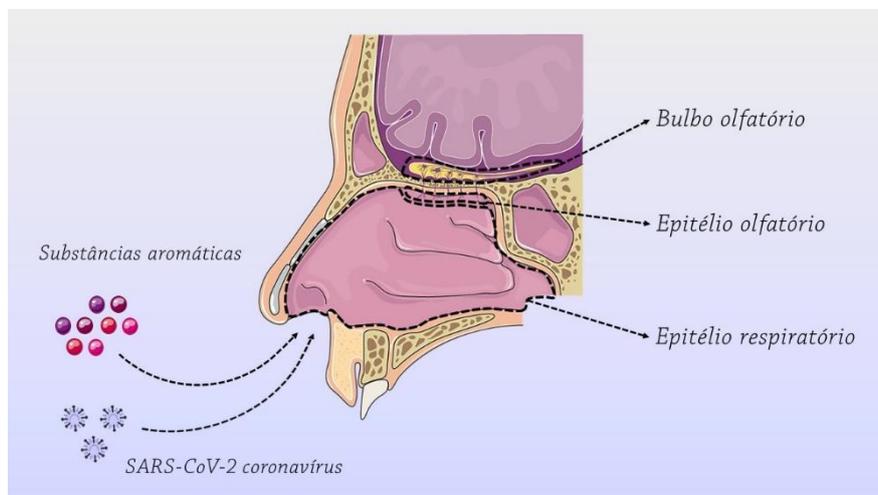
Dentre os diversos sintomas apresentados por indivíduos infectados pelo vírus SARS-CoV-2, que podem incluir sintomas semelhantes a um resfriado ou gripe comuns (ZHU *et al.*, 2020), sintomas otorrinolaringológicos são frequentes (ÖZÇELIK KORKMAZ *et al.*, 2021), incluindo-se as alterações olfativas (AGYEMAN *et al.*, 2020; SANIASIAYA, ISLAM; ABDULLAH, 2020; WHITCROFT; HUMMEL, 2020), que podem estar acompanhadas de alterações gustativas (VAIRA *et al.*, 2020; MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021). Contudo, apesar de os sintomas olfativos indicarem uma possível infecção por SARS-CoV-2, a sintomatologia das alterações olfativas e quimiossensoriais e sua associação com outros



prejuízos, como os relacionados com o paladar, ainda carecem de investigação (TONG, *et al.*, 2020; VAIRA, *et al.*, 2020).

### Fisiopatologia

O olfato é responsável pela detecção de compostos químicos voláteis presentes no ambiente que, ao entrarem na cavidade nasal, são detectados por um sistema complexo de diferentes tipos celulares que compõem o chamado epitélio olfatório, localizado na porção superior da cavidade nasal (MEUNIER *et al.*, 2021). Um composto químico volátil ou substância aromática, nesse caso também designado de odorantes, podem ativar diversos receptores olfatórios e um único receptor olfatório pode reconhecer diversos odorantes. Por fim, a informação é transmitida através de neurônios sensoriais olfatórios até o bulbo olfatório, uma região altamente especializada localizada no cérebro responsável pelo processamento das informações (GLEZER *et al.*, 2020; MEUNIER *et al.*, 2021) (Figura 1).



**Figura 1:** Representação esquemática do epitélio respiratório nasal, epitélio olfatório e o bulbo olfatório. Além de substâncias aromáticas que podem entrar a cavidade nasal, essa também pode ser uma das vias de entrada do novo coronavírus (SARS-CoV-2) no organismo humano.

Fonte: Os autores (criada com smart.servier.com).

O receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) foi caracterizado como o principal receptor de entrada do vírus SARS-CoV-2 nas células humanas, que ocorre através da ligação com uma proteína de superfície viral identificada como *Spike* (AMESTY; ALIÓ DEL BARRIO; ALIÓ, 2020; VAIRA, *et al.*, 2020; MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021). Sabe-se que, além do receptor da ECA2, outras proteínas como a serina protease transmembrana (TMPRSS2), participam diretamente na sensibilidade celular ao vírus SARS-CoV-2. Ambas as proteínas, ECA2 e TMPRSS2, estão amplamente expressas na região superior do trato respiratório, especialmente no epitélio olfatório (MEUNIER *et al.*, 2021).

Além disso, as chamadas células de sustentação, presentes no epitélio olfatório e essenciais para a percepção dos odores, expressam grande quantidade de receptores de ECA2 e TMPRSS2, sugerindo que essas células são alvos centrais durante a infecção por SARS-CoV-2 no trato respiratório superior (GLEZER *et al.*, 2020; MEUNIER *et al.*, 2021). Apesar de as informações acerca dos mecanismos responsáveis pelos prejuízos olfativos observados durante a infecção por SARS-CoV-2 não serem contundentes, parece ocorrer uma perda do epitélio olfatório devido a descamação, que pode vir acompanhada da perda de neurônios sensoriais olfatórios que transmitem as informações até o cérebro (MEUNIER *et al.*, 2021).

Ademais, cabe destacar o papel das respostas inflamatórias no processo da infecção viral no trato respiratório superior. Células de sustentação, uma vez infectadas, podem liberar mediadores que ativam respostas inflamatórias inatas em macrófagos residentes, promovendo a síntese e liberação de moléculas inflamatórias que podem levar ao recrutamento de células imunes adicionais ao tecido, expandindo o processo inflamatório. Nesse contexto, pode ocorrer a perda de neurônios olfatórios, vulneráveis à inflamação, contribuindo para os prejuízos olfativos, até que ocorra a reposição por novos neurônios (GLEZER *et al.*, 2020). Contudo, a extensão das alterações olfativas observadas na infecção por SARS-CoV-2 podem variar amplamente devido a características individuais (idade, presença de comorbidades), carga viral inicial, e extensão do processo inflamatório (MEUNIER *et al.*, 2021).

### **Epidemiologia e principais manifestações**

Dentre os diversos sintomas que podem ser desencadeados pela infecção por SARS-CoV-2, alterações olfativas são comuns (AGYEMAN *et al.*, 2020; SANIASIAYA; ISLAM; ABDULLAH, 2020; TONG, *et al.*, 2020; WHITCROFT; HUMMEL, 2020). Além disso, quando acompanhadas de alterações do paladar podem indicar reatividade positiva para SARS-CoV-2 (TRACHOOTHAM *et al.*, 2021).

As principais manifestações de distúrbios do olfato relacionadas à infecção por SARS-CoV-2 podem incluir anosmia (ausência de olfato), hiposmia (percepção do olfato diminuída), hiperosmia (percepção do olfato aumentada) ou disosmia (distorções da percepção do olfato) (AGYEMAN *et al.*, 2020; WHITCROFT; HUMMEL, 2020). Geralmente, as alterações olfativas relacionadas com a COVID-19 têm início repentino, podem vir acompanhadas de outros sintomas decorrentes da infecção, são mais comuns em pacientes mais jovens e geralmente são temporárias (WHITCROFT; HUMMEL, 2020).

A literatura evidencia a prevalência de disfunções olfativas em pacientes diagnosticados com COVID-19. Por exemplo, um estudo verificou a presença de alterações olfativas em



47,85% dos pacientes (SANIASIAYA; ISLAM; ABDULLAH, 2020). De forma similar, outro trabalho observou a presença de alterações olfativas em 41,0% dos pacientes, relatando também alterações gustativas em 38,2% dos pacientes (AGYEMAN *et al.*, 2020). Além disso, fatores étnicos parecem influenciar a prevalência de alterações olfativas como anosmia, hiposmia e disosmia, uma vez que foram observadas com maior prevalência em pacientes europeus (54,40%) e norte-americanos (51,11%), em relação a pacientes asiáticos (31,39%) e australianos (10,71%) (SANIASIAYA; ISLAM; ABDULLAH, 2020). Entretanto, dados da literatura ainda não são conclusivos quanto ao período necessário para a recuperação das alterações olfativas desencadeadas pela infecção, podendo variar amplamente entre os pacientes (MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021).

### Tratamentos

As alterações olfativas e gustativas são comumente encontradas no curso da infecção por SARS-CoV-2 (AGYEMAN *et al.*, 2020; SANIASIAYA; ISLAM; ABDULLAH, 2020; TONG, *et al.*, 2020; WHITCROFT; HUMMEL, 2020; TRACHOOTHAM *et al.*, 2021). Todavia, ainda não há um consenso quanto à terapêutica indicada para o tratamento das alterações quimiosensoriais. Pode ser aconselhado um acompanhamento laringoscópico mais detalhado com o uso de exames de imagem (como nasoendoscopia, tomografia computadorizada ou ressonância magnética) para detectar possíveis fatores individuais que possam estar dificultando a remissão dos sintomas, como a presença de alterações sinonasais, doenças inflamatórias (como pólipos nasais) ou características de malignidade (como câncer) (WHITCROFT; HUMMEL, 2020).

Ademais, apesar da administração de corticosteroides nasais poder ser indicada nos casos de doenças inflamatórias nasais, a literatura sugere que iniciar a terapêutica com essa classe de medicamentos para o tratamento das disfunções olfativas ocasionadas pela COVID-19 parece não trazer benefícios. Contudo, o uso de medicações adjuvantes, como a vitamina A de forma intranasal e o ômega-3 de maneira sistêmica, parecem trazer benefícios devido a capacidade de promover a neurogênese olfatória (vitamina A) e atuar como agente anti-inflamatório e neuroregenerativo (ômega-3). Além disso, o treino olfativo com aromas como de eucalipto e limão, por 20 segundos, duas vezes ao dia por três ou mais meses pode auxiliar na recuperação do olfato (WHITCROFT; HUMMEL, 2020).

As alterações olfativas, bem como gustativas, são comumente associadas à infecção por SARS-CoV-2, podendo representar sintomas iniciais durante o curso da doença, dessa forma,



alertando e encorajando o diagnóstico precoce e tratamento. Todavia, os mecanismos responsáveis pelas disfunções olfativas carecem de esclarecimento, sugerindo estudos adicionais para sua melhor compreensão. Dessa forma, o melhor entendimento das alterações olfativas e quimiossensoriais, de maneira geral, poderá proporcionar tratamentos mais eficazes e com menos efeitos adversos, especialmente considerando os grupos populacionais com morbidades associadas e que estão mais vulneráveis ao desenvolvimento de quadros mais graves da doença.

## COVID-19 E PALADAR

### Introdução

As alterações no paladar em pacientes infectados pela COVID-19, na maioria dos casos, aparecem como um dos primeiros sintomas do curso clínico da doença, todavia, há relatos na literatura da persistência desses por um longo período após o término das complicações respiratórias (TONG *et al.*, 2020; MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021). Dessa maneira, embora as alterações gustativas sejam comuns e conhecidas no quadro de sintomas da infecção por SARS-CoV-2, é consenso entre os pesquisadores a escassez de estudos que correlacionam a infecção pela COVID-19 com o desenvolvimento de distúrbios do paladar, o que ratifica a necessidade de mais pesquisas que esclareçam a patogênese desses distúrbios quimiossensoriais (VAIRA *et al.*, 2020).

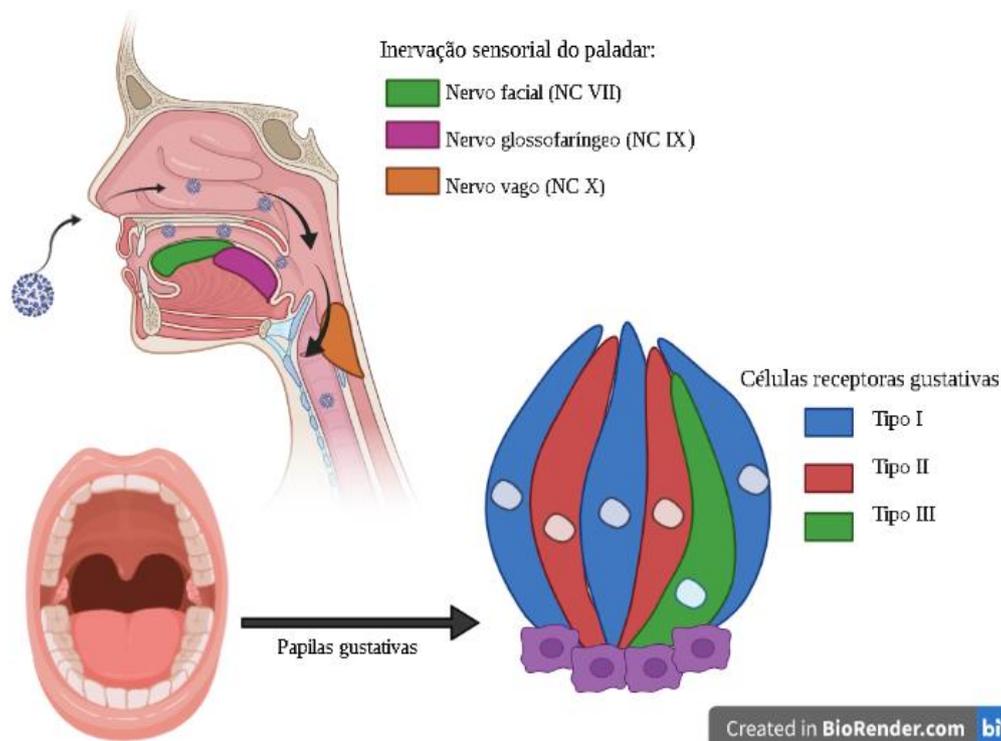
### Fisiopatologia

Localizadas na cavidade oral dos mamíferos, em maior parte na língua, as papilas gustativas são órgãos sensoriais que contém células receptoras que percebem o paladar (WANG, *et al.*, 2020). Essas células receptoras gustativas estão localizadas nas papilas filiformes, fungiformes, foliáceas e circunvaladas da língua e contém três tipos: tipo I (percepção do gosto salgado), tipo II (percepção do gosto doce, amargo e umami) e tipo III (percepção do gosto ácido) (WANG, *et al.*, 2020).

As papilas gustativas são responsáveis por transduzir os estímulos sofridos em sinais neurais transmitidos para o Sistema Nervoso Central (SNC), por meio de ramos de nervos cranianos (NC), são eles o facial (NC VII), o glossofaríngeo (NC IX) e o vago (NC X) (WANG *et al.*, 2020, DOYLE *et al.*, 2021). A percepção dos sabores ocorre de maneira complexa e em conjunto com o sentido do olfato, assim, a percepção de texturas, sabores ou características dos alimentos são percebidas também por meio de aferentes sensíveis do nervo trigêmeo (MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021; WANG *et al.*, 2020) (Figura 2).



Na mucosa da língua e cavidade oral há um receptor expresso de forma difusa conhecido como receptor da ECA2, presente principalmente nas células receptoras gustativas do tipo II (VAIRA *et al.*, 2020; DOYLE *et al.*, 2021). Esse receptor expresso nas células epiteliais, em maior quantidade na língua, tem um papel importante na percepção do paladar, de forma que qualquer alteração na sua expressão pode provocar respostas gustativas alteradas (SANTOS *et al.*, 2021; VAIRA *et al.*, 2020, WANG *et al.*, 2020). Durante a infecção por SARS-CoV-2, o vírus utiliza uma proteína presente em sua superfície, denominada de proteína *Spike* ou S, para se ligar à célula. Essa proteína exige uma ligação com um receptor específico da ECA2 (VAIRA *et al.*, 2020, MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021). Como as células receptoras gustativas da língua e cavidade oral expressam o receptor da ECA2, essas regiões possibilitam a entrada do SARS-CoV-2, bem como oferecem um local para a ocorrência de possíveis respostas inflamatórias indesejadas (DOYLE *et al.*, 2021; SANTOS *et al.*, 2021).



**Figura 2:** Representação esquemática das células receptoras gustativas, papilas gustativas e da inervação sensorial do paladar. O receptor da enzima de conversão da angiotensina 2 (ACE2) é expresso nas células gustativas do Tipo II, localizadas nas papilas gustativas da língua. O esquema acima mostra a distribuição das papilas gustativas e células quimiossensoriais na cavidade orofaríngea e o potencial do vírus SARS-CoV-2, após inalado, de poder infectar a língua e as áreas orofaríngeas. Os ramos de três nervos cranianos (NC VII, IX e X) estão envolvidos na transmissão de informações de sabor para o sistema nervoso central (SNC).

Fonte: Os autores criada com Biorender.com

A inflamação das células receptoras gustativas, causada pela infecção por SARS-CoV-2, prejudica a sensibilidade e funcionamento das papilas gustativas, além de alterar a

composição e quantidade de saliva, o que pode levar a respostas gustativas alteradas (SANTOS *et al.*, 2021; VAIRA *et al.*, 2020, MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021). Por conseguinte, as alterações no paladar percebidas pelos indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2 não são provocadas diretamente pela infecção viral nas células receptoras gustativas, mas devido ao mau funcionamento dessas células provocado pela infecção desencadeada (WANG *et al.*, 2020).

### **Epidemiologia e principais manifestações**

As alterações gustativas são comuns em pacientes infectados pelo SARS-CoV-2, geralmente compreendem alguns dos primeiros sinais apresentados e, em vários casos, o único sintoma de contaminação da doença (MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021; TONG *et al.*, 2020). Assim como o percebido em outras infecções do trato respiratório superior, os distúrbios quimiosensoriais desencadeados durante a infecção por SARS-CoV-2 podem ser acompanhados ou não de alterações olfatórias (LECHIEN *et al.*, 2020; TRACHOOTHAM *et al.*, 2021).

As principais manifestações de distúrbios no paladar podem alterar tanto a qualidade do sabor, quanto a quantidade de gosto percebido pelas células receptoras gustativas (VAIRA, *et al.*, 2020). Esses distúrbios podem ser classificados como ageusia (ausência de paladar), hipogeusia (percepção do paladar diminuída) ou disgeusia (distorção do paladar) (SANTOS *et al.*, 2021; TRACHOOTHAM *et al.*, 2021).

Nesse contexto, um estudo europeu multicêntrico realizado por Lechien *et al.* (2020) mostrou que 88,8% dos pacientes contaminados pelo SARS-CoV-2 relataram algum tipo de distúrbio do paladar, consistindo em 78,9% com hipogeusia e 21,1% com disgeusia. Em outra análise, foi verificada a prevalência de 43,93% de alterações gustativas entre os 1390 pacientes infectados por SARS-CoV-2 (TONG *et al.*, 2020). Na revisão sistemática realizada por Santos *et al.* (2021), foi verificada uma prevalência de 45% de distúrbios gustativos em pacientes infectados, sendo desses, 24% para ageusia, 35% para hipogeusia e 38% para disgeusia.

A literatura evidencia que as alterações simultâneas do olfato e paladar podem ser associadas a positividade para SARS-CoV-2, principalmente quando ocorre a perda completa de um desses sentidos (TRACHOOTHAM *et al.*, 2021). Além disso, a literatura indica que possa haver uma susceptibilidade distinta de sintomas do paladar entre as diferentes populações, haja vista que americanos e europeus apresentaram maiores percentuais de alterações gustativas (53% e 50%, respectivamente) do que os asiáticos (27%) (SANTOS *et al.*, 2021).



Outrossim, o tempo de recuperação das alterações do paladar é variado entre os pacientes acometidos por SARS-CoV-2, podendo variar de acordo com a gravidade da infecção (MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021). Em um estudo realizado, os distúrbios gustativos mostraram-se constantes no período de infecção viral por SARS-CoV-2 em 72,8% dos pacientes analisados, além disso, 22,5% desses continuaram apresentando disfunção mesmo após a cura (LECHIEN *et al.*, 2020). A duração média dos sintomas gustativos parece ser de 10 dias, com recuperação completa em 89% dos casos em até quatro semanas, todavia, 5% dos acometidos por essas disfunções gustativas podem não apresentar nenhuma melhora mesmo após 40 dias curados (MASTRANGELO; BONATO; CINQUE, 2021). Desse modo, apesar de as evidências mostrarem que a alteração no paladar é um sintoma clássico de pacientes infectados SARS-CoV-2, ainda não é claro na literatura o período necessário para a total remissão dos sintomas gustativos após a cura da doença (TONG *et al.*, 2020).

### **Tratamentos**

Embora as alterações no paladar apareçam com frequência como indicativos de positividade para COVID-19, não há na literatura, até o presente momento, tratamentos específicos para esses sintomas, principalmente pelo fato da patogênese ainda não ser bem esclarecida (VAIRA *et al.*, 2020). Entretanto, em um estudo realizado, a disfunção gustativa decorrente da infecção por SARS-CoV-2 foi tratada de forma isolada em apenas 1,4% dos pacientes sintomáticos, por meio do uso de vitaminas, L-carnitina ou oligoelementos prescritos em 42,6% por telemedicina (LECHIEN *et al.*, 2020).

As disfunções gustativas são consideradas sintomas clássicos da positividade para SARS-CoV-2 e podem aparecer como os primeiros sinais da doença. Embora haja indícios sobre a patogênese dessas alterações, os mecanismos que causam as alterações no paladar ainda não são bem entendidos, o que ratifica a necessidade de estudos a longo prazo que colaborem não apenas para o entendimento da alteração, mas também, para o desenvolvimento de opções terapêuticas específicas que impeçam o comprometimento definitivo desse sentido.

## **COVID-19 E VISÃO**

### **Introdução**

A pandemia da doença do coronavírus de 2019, curiosamente, tem ligação desde seus primórdios com a oftalmologia, pois foi do oftalmologista chinês, Dr. Li Wenliang, um dos primeiros relatos da doença em Wuhan, na China (EMPARAN *et al.*, 2020). Sabe-se que a transmissão ocorre principalmente pela propagação de gotículas no ar, que entram em contato

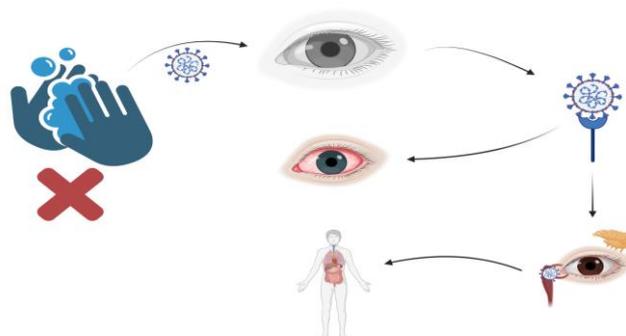


com mucosas presentes no nariz, boca e olhos, ou ainda de forma indireta por fômites, que são objetos inanimados ou substâncias capazes de reter e transportar microrganismos infecciosos de um indivíduo para o outro (DOUGLAS; DOUGLAS; MOSCHOS, 2020).

### Fisiopatologia

A presença de receptores da ECA2 na superfície ocular ainda é controversa na literatura (BERTOLI *et al.* 2020), entretanto, o vírus já foi detectado na superfície ocular e nas secreções conjuntivais de pacientes com COVID-19 (DOUGLAS; DOUGLAS; MOSCHOS, 2020). Segundo Emparan *et al.* (2020), a entrada do vírus poderia ocorrer através dos receptores ECA 2 presentes no epitélio da conjuntiva e da córnea, passando posteriormente pelo ducto lacrimonasal até o trato respiratório superior, onde poderia dar origem a infecção sistêmica (Figura 3). No entanto, a baixa expressão de ECA2 quando comparada aos pulmões e a presença de lactoferrina e IgA nas lágrimas poderiam ser contra-argumentos dessa teoria. Assim sendo, é provável que SARS-CoV-2 tenha uma replicação conjuntival baixa e que, possivelmente, o vírus possa infectar a conjuntiva por meio de receptores ainda não identificados (BERTOLI *et al.* 2020).

Amesty; Barrió; Alió (2020) salientaram que tanto as doenças virais quanto os problemas imunológicos podem levar a manifestações oculares, como conjuntivite, uveíte, retinite, entre outras; contudo, a oftalmopatia causada pela COVID-19 teria maior probabilidade de estar relacionada à própria infecção viral do que à reação imunológica secundária que a infecção pode causar. Ademais, análises histoquímicas demonstraram a presença de ECA2 no corpo ciliar, no epitélio pigmentar da retina e na coroide, o que pode levar a disfunção da célula endotelial mediada pelo sistema complemento, caso ocorra a entrada do vírus, causando danos microvasculares e, conseqüentemente, interferindo na circulação ocular. Já no caso de paralisia do nervo oculomotor, pode ocorrer por invasão direta de vírus, por fatores inflamatórios relacionados à infecção viral ou, ainda, ser secundária a complicações neurológicas (BERTOLI, *et al.* 2020).



**Figura 3:** Representação esquemática do mecanismo de entrada do vírus SARS-CoV-2 através do contato de mãos contaminadas com a superfície ocular, propiciando a entrada do vírus através do receptor de ECA2 no nosso organismo, causando sintomatologia local pela infecção e a nível sistêmico por meio do ducto lacrimonasal.

Fonte: Elaborada pelos autores deste capítulo a partir de imagens do Biorender.com

### Epidemiologia e principais manifestações clínicas

Sintomas oculares, em geral, não são encontrados comumente na COVID-19 e o momento de início dos sintomas durante a infecção parece ser muito variado, segundo alguns relatos da literatura (EMPARAN *et al.*, 2020). Em uma metanálise realizada com 2.228 pacientes, somente 4,3% relataram manifestações oftalmológicas, sendo em 0,9% a queixa inicial (YORDI; EHLERS, 2020). Porém, cabe destacar que pacientes hospitalizados em unidades de terapia intensiva (UTI), sobretudo que necessitam de suporte respiratório, possuem alta propensão a desenvolver complicações oculares (BERTOLI *et al.* 2020).

No momento, ainda não existem definições acerca de todas as manifestações oculares em decorrência da COVID-19. Entretanto, a conjuntivite, ou características muito semelhantes às da conjuntivite, como epífora (excesso de produção de lágrimas ou drenagem insuficiente delas), hiperemia (aumento do fluxo sanguíneo nos vasos oculares) e quemose (inchaço da conjuntiva) estão sendo amplamente relatadas na literatura (YORDI; EHLERS, 2020). Além disso, conjuntivite folicular, ou seja, com formação de folículos linfóides na conjuntiva, secreção aquosa, edema palpebral leve, linfonodos pré-auriculares e submaxilares aumentados também estão sendo descritos, indo de acordo com sinais dessa patologia (BERTOLI *et al.* 2020).

A incidência exata de conjuntivite não está clara, podendo variar de 0,8% a 31,6% segundo os estudos realizados (BERTOLI *et al.* 2020), sendo que uma metanálise sugeriu que conjuntivite/congestão conjuntival estava presente em até 8% dos pacientes com COVID-19 (YORDI; EHLERS, 2020). Segundo Pérez-Bartolomé; Sánchez-Quirós (2021), a conjuntivite causada pelo SARS-CoV-2 pode ser considerada mais grave do que a causada pelo demais tipos de coronavírus, acarretando hiperemia ciliar conjuntival acentuada (olho vermelho), ceratite pontilhada superficial (distúrbio ocular causado pela morte de pequenos grupos de células da superfície da córnea) e pseudomembranas. Ademais, alguns autores sugerem que a conjuntivite pode ser um fator de mau prognóstico para doenças sistêmicas quando surge em estágios intermediários e pode estar associada a uma forma mais grave da COVID-19 (PÉREZ-BARTOLOMÉ; SÁNCHEZ-QUIRÓS, 2021).

Ainda, destaca-se que a conjuntivite pode ser a primeira manifestação de indivíduos infectados (BERTOLI *et al.* 2020). Outras manifestações oculares foram descritas na literatura,



como ceratoconjuntivite, oftalmoparesia consistente com paralisia do nervo abducente, conjuntivite hemorrágica, lesões hiper-reflexivas no nível das camadas de células plexiformes internas e ganglionares (DOUGLAS; DOUGLAS; MOSCHOS, 2020), paralisia oculomotora, retinopatia (PÉREZ-BARTOLOMÉ; SÁNCHEZ-QUIRÓS, 2021), maculopatia média aguda paracentral e sintomas inespecíficos, incluindo fotofobia, olho seco, sensação de corpo estranho e visão embaçada (YORDI; EHLERS, 2020).

### **Tratamentos**

Atualmente, ainda não há tratamento específico para conjuntivite relacionada a COVID-19, sendo recomendada a utilização de compressas frias e lágrimas artificiais como tratamento de primeira linha (YORDI; EHLERS, 2020). Ademais, cabe enfatizar que a adoção de medidas de higiene incluindo a troca de fronhas, lençóis e toalhas, o não compartilhamento de itens pessoais, a lavagem frequente de mãos e evitar o contato destas com os olhos, nariz e boca podem ser empregadas para reduzir a taxa de transmissão viral e possíveis complicações (AMESTY; ALIÓ DEL BARRIO; ALIÓ, 2020). Cabe ressaltar que alguns medicamentos utilizados experimentalmente contra o vírus SARS-CoV-2, como a cloroquina e a hidroxicloroquina, o ritonavir e os interferons, podem ser retinotóxicos se usados durante longos períodos e em altas doses. Além disso, o uso generalizado de corticoterapia em pacientes críticos pode aumentar o risco de hipertensão ocular e catarata (BERTOLI *et al.* 2020).

A relação da COVID-19 com os olhos precisa ser mais bem compreendida, apesar de as manifestações oculares não serem comuns em indivíduos infectados, estas não devem ser ignoradas. Tanto pacientes quanto médicos devem estar atentos aos principais sinais e sintomas oftalmológicos que podem ocorrer em consequência da infecção pelo vírus, a fim de evitar a propagação e possibilitar um manejo adequado do quadro.

## **COVID-19 E AUDIÇÃO**

### **Introdução**

Apesar das características clínicas observadas em pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2 indicarem que os sistemas respiratório e circulatório são os mais afetados, evidências também relatam complicações neurológicas que podem afetar até 30% dos pacientes com a doença (VIOLA *et al.*, 2020). Nesse sentido, como a entrada do vírus ocorre, principalmente, por meio de gotículas através do trato respiratório superior, é de se supor o aparecimento de sintomas otorrinolaringológicos (ÖZÇELIK KORKMAZ *et al.*, 2021). Dentre



estes, tontura, perda auditiva e zumbido foram os principais sintomas otológicos e vestibulares relacionados a pacientes com COVID-19 (JAFARI; KOLB; MOHAJERANI, 2021).

### **Fisiopatologia**

Infecções virais podem danificar estruturas do ouvido interno de forma direta ou através de respostas inflamatórias (MUSTAFA, 2020). É de conhecimento que o SARS-CoV-2 atinge as células hospedeiras por meio do receptor da ECA2, que funciona como uma porta de entrada para o vírus. O receptor da ECA2 está presente em várias células do corpo humano, principalmente do pulmão, mas também em número significativo nas células da glia e neurônios (ÖZÇELIK KORKMAZ *et al.*, 2021). Nesse sentido, algumas teorias tentam explicar como ocorre a patogênese envolvendo a COVID-19 e os déficits audiológicos e vestibulares por ela ocasionados.

Segundo Jafari; Kolb; Mohajerani (2021), podem ocorrer disfunções no tronco encefálico decorrentes dos mecanismos neuroinflamatórios causados pela infecção por SARS-CoV-2, ocasionando eventualmente danos sensoriais, como os auditivos e vestibulares, paralisia de nervos cranianos, distúrbios de consciência, dentre outros. Ademais, a resposta inflamatória e o aumento exacerbado de mediadores inflamatórios, como as citocinas, podem ser prejudiciais às estruturas cocleares, sendo tanto a entrada direta na cóclea quanto a inflamação secundária possíveis mecanismos de lesão (SANIASIAYA, 2021). Além disso, outro possível mecanismo de dano aos órgãos auditivos é por meio de uma infecção direta do sistema nervoso central ou relacionado a um dano vascular causado por vasculite ou vasculopatia, sobretudo pela hipercoagulabilidade ocasionada pela doença, e devido às estruturas da orelha interna serem particularmente suscetíveis à isquemia, em função de suas características de vasculatura terminal e alta necessidade de energia (VIOLA *et al.*, 2020).

### **Epidemiologia e principais manifestações clínicas**

Ainda não está bem estabelecida a frequência dos agravos no sistema auditivo e vestibular em decorrência da COVID-19. Nesse intuito, um estudo transversal, realizado com 116 pacientes hospitalizados e diagnosticados com a doença, apresentou os seguintes dados epidemiológicos: tontura (31,8%), zumbido (11%), vertigem (6%) e deficiência auditiva (5,1%) (ÖZÇELIK KORKMAZ *et al.*, 2021). Ainda, um trabalho multicêntrico realizado em 15 hospitais italianos relatou 18,4% de presença de desordens do equilíbrio em pacientes com COVID-19, sendo 94,1% destes afetados por tontura e 5,1% por vertigem aguda. O mesmo



estudo apresentou que, do total de pacientes, 23,2% reportaram zumbido e 7,6% relataram tanto desordem do equilíbrio quanto zumbido (VIOLA *et al.*, 2020).

No momento, os dados apresentados com base na realização de meta-análises apontam para a seguinte prevalência aproximada: perda de audição (3,1%), zumbido (4,5%) e tontura (12,2%). Estes seriam os sintomas estatisticamente significantes e mais comuns em decorrência da infecção pelo SARS-CoV-2 (JAFARI; KOLB; MOHAJERANI, 2021). No caso da tontura, por se tratar de um sintoma inespecífico, deve-se buscar qual sua principal causa, como labirintite aguda, neurite vestibular, otite média aguda ou se é secundária a um acidente vascular cerebral (SANIASIAYA; KULASEGARAH, *et al.*, 2021).

Cabe ressaltar que, possivelmente, há uma grande subnotificação, principalmente relacionada à perda de audição em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2. Nessa perspectiva, foi realizado um estudo comparativo entre pacientes assintomáticos infectados pelo SARS-CoV-2 e um grupo de indivíduos controles, ambos sem desordens auditivas prévias. Como resultado, foi obtido que embora a sensibilidade auditiva fosse normal entre todos os participantes, as Emissões Otoacústicas Evocadas Transientes detectaram uma perda sutil nas funções das células ciliadas externas dos pacientes com o vírus. Além disso, os tons de altas frequências foram significativamente mais baixos no grupo de teste (MUSTAFA, 2020). Nesse sentido, em outro estudo, pesquisadores realizaram os mesmos testes em pacientes hospitalizados com COVID-19 em Portugal, os quais também apresentaram piores limiares auditivos para altas frequências quando comparados aos indivíduos controles, indicando que danos ao sistema auditivo podem ser verificados tanto em pacientes assintomáticos, quanto em casos graves da doença (ALVES DE SOUSA *et al.*, 2021). Em relação ao tipo de perda auditiva, a Perda Auditiva Neurosensorial Súbita parece ser predominante, provavelmente pelo dano direto do SARS-CoV-2 no órgão de Corti, no gânglio espiral e na estria vascular (JAFARI; KOLB; MOHAJERANI, 2021). Outros sintomas relatados e relacionados ao ouvido, mas em número bem menos expressivo, incluem otalgia (dor de ouvido), otite externa e otite média (ALMUFARRIJ; UUS; MUNRO, 2020).

### Tratamentos

Alguns medicamentos, utilizados experimentalmente no início da pandemia devido aos resultados promissores em estudos experimentais *in vitro*, como a Cloroquina e a Hidroxicloroquina, possuem potencial ototóxico, podendo desencadear lesões temporárias ou permanentes como a Perda Auditiva Neurosensorial Súbita e o zumbido agudo e crônico



(JAFARI; KOLB; MOHAJERANI, 2020). Além disso, ainda pode levar a um confundimento da causa primária desses distúrbios em pacientes infectados (ALMUFARRIJ; UUS; MUNRO, 2020). Não foram encontrados na literatura tratamentos específicos para as manifestações otológicas e vestibulares em pacientes com COVID-19.

A relação da COVID-19 com o ouvido e possíveis complicações auditivas ainda é pouco estudada, provavelmente pela relativa baixa frequência de sua ocorrência no curso da infecção por SARS-CoV-2.

### Considerações Finais

O vírus SARS-CoV-2 continua se espalhando pelo mundo, em parte devido ao surgimento de variantes mais contagiosas, transmissão por indivíduos assintomáticos, entre outros fatores. As alterações otorrinolaringológicas são frequentes em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2, alertando para a busca de um diagnóstico precoce. Contudo, os mecanismos adjacentes a essas manifestações e alterações acarretadas aos órgãos afetados ainda carecem de investigações mais detalhadas. Alguns tratamentos foram propostos para tentar minimizar os danos causados pelo coronavírus às estruturas envolvidas com os sentidos abordados nesse capítulo. Entretanto, estudos adicionais são necessários para melhor compreender os efeitos da infecção pelo vírus nos potenciais tecidos-alvo. Com base nisso, estratégias terapêuticas mais precisas e eficazes poderão ser adotadas a fim de melhorar o prognóstico dos pacientes.

### REFERÊNCIAS

AGYEMAN, A. A., *et al.* Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 95, n. 8, p. 1621-1631, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.05.030>.

ALMUFARRIJ, I.; UUS, K.; MUNRO, K.J. Does coronavirus affect the audio-vestibular system? A rapid systematic review. *International Journal of Audiology*, v. 59, n. 7, p. 487-491, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1080/14992027.2020.1776406>.

ALVES DE SOUSA, F. *et al.* SARS-CoV-2 and hearing: An audiometric analysis of COVID-19 hospitalizes patients. *Journal of Otology*, v. 16, n. 3, p. 158-164, 2021. Disponível em: <DOI: 10.1016/j.joto.2021.01.005>.

AMESTY, M.A.; ALIÓ DEL BARRIO, J.L.; ALIÓ, J.L. COVID-19 disease and ophthalmology: an update. *Ophthalmology and Therapy*, v. 9, n. 3, p. 1-12, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1007/s40123-020-00260-y>.



BERTOLI, F. *et al.* Ocular findings in COVID-19 patients: A review of direct manifestations and indirect effects on the eye. *Journal of Ophthalmology*, v. 2020, p. 4827304, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1155/2020/4827304>.

DOUGLAS, K. A. A.; DOUGLAS, V. P.; MOSCHOS, M. M. Ocular manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): a critical review of current literature. *In vivo*, v. 34, n. 3, p. 1619-1628, 2020. Disponível em: <DOI: 10.21873/invivo.11952>.

DOYLE, M. E. *et al.* Human Taste Cells Express ACE2: a Portal for SARS-CoV-2 Infection. *BioRxiv: The Preprint Server for Biology*, [Preprint] 2021.04.21.440680. Disponível em: <DOI:10.1101/2021.04.21.440680>.

EMPARAN, J.P.O. *et al.* COVID-19 and the eye: how much do we really know? A best evidence review. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, v. 83, n. 3, p. 250-261, 2020. Disponível em: <DOI: 10.5935/0004-2749.20200067>.

GLEZER, I. *et al.* Viral infection and smell loss: The case of COVID-19. *Journal of Neurochemistry*, v. 157, n. 4, p. 930-943, 2020. Disponível em: <DOI:10.1111/jnc.15197>.

JAFARI, Z.; KOLB, B.E., MOHAJERANI, M.H. Hearing Loss, Tinnitus, and Dizziness in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, p. 1-12, 2021. Disponível em: <DOI: 10.1017/cjn.2021.63>.

LECHIEN, J.R., *et al.* Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, v. 277, n. 8, p. 2251-2261, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1007/s00405-020-05965-1>.

MASTRANGELO, A.; BONATO, M.; CINQUE, P. Smell and taste disorders in COVID-19: From pathogenesis to clinical features and outcomes. *Neuroscience Letters*, v. 748, p. 135694, 2021. Disponível em: <DOI:10.1016/j.neulet.2021.135694>.

MEUNIER, N., *et al.* COVID 19-Induced Smell and Taste Impairments: Putative Impact on Physiology. *Frontiers in Physiology*, v. 11, p. 625110, 2021. Disponível em: <DOI: 10.3389/fphys.2020.625110>.

MUSTAFA, M. W. M. Audiological profile of asymptomatic COVID-19 PCR-positive cases. *American Journal of Otolaryngology*, v. 41, n. 3, p. 102483, 2020. Disponível em: <DOI:10.1016/j.amjoto.2020.102483>.

ÖZÇELİK KORKMAZ, M. *et al.* Otolaryngological manifestations of hospitalised patients with confirmed COVID-19 infection. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, v. 278, n. 5, p. 1675-1685, 2021. Disponível em: <DOI:10.1007/s00405-020-06396-8>.

PÉREZ-BARTOLOMÉ, F.; SÁNCHEZ-QUIRÓS, J. Ocular manifestations of SARS-CoV-2: literature review. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)*, v. 96, n. 1, p. 32-40, 2021. Disponível em: <DOI: 10.1016/j.ofal.2020.07.020>.



SANIASIAYA, J.; ISLAM, M. A.; ABDULLAH, B. Prevalence of Olfactory Dysfunction in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Meta-analysis of 27,492 Patients. *Laryngoscope*, v. 131, n. 4, p. 865-878, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1002/lary.29286>.

SANIASIAYA, J. Hearing loss in SARS-CoV-2: what do we know? *Ear, Nose & Throat Journal*, v. 100, n. 2\_suppl, p. 152S-154S, 2021. Disponível em: <DOI:10.1177/0145561320946902>.

SANIASIAYA, J.; KULASEGARAH, J. Dizziness and COVID-19. *Ear, Nose & Throat Journal*, v. 100, n. 1, p. 29-30, 2021. Disponível em: <DOI:10.1177/0145561320959573>.

SANTOS, J. A. *et al.* Oral Manifestations in Patients with COVID-19: A Living Systematic Review. *Journal of Dental Research*, v. 100, n. 2, p.141-154, 2021. Disponível em: <DOI: 10.1177/0022034520957289>.

TONG, J. Y. *et al.* The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, v. 163, n. 1, p. 3-11, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1177/0194599820926473>.

TRACHOOTHAM, D., *et al.* Simultaneously complete but not partial taste and smell losses were associated with SARS-CoV-2 infection. *International Journal of Infectious Diseases*, v.106, p. 329-337, 2021. Disponível em: <DOI: 10.1016/j.ijid.2021.03.083>.

VAIRA, L. A. *et al.* Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. *International Forum of Allergy & Rhinology*, v. 10, n. 9, p. 1103-1104, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1002/alr.22593>.

VIOLA, P. *et al.* Tinnitus and equilibrium disorders in COVID-19 patients: preliminary results. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, p. 1-6, 2020. Disponível em: <DOI:10.1007/s00405-020-06440-7>.

WANG, Z. *et al.* SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is Enriched in a Subpopulation of Mouse Tongue Epithelial Cells in Nongustatory Papillae but Not in Taste Buds or Embryonic Oral Epithelium. *ACS Pharmacology & Translational Science*, v. 3, n. 4, p. 749-758, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1021/acspsci.0c00062>.

WHITCROFT, K.L., HUMMEL, T. Olfactory Dysfunction in COVID-19: Diagnosis and Management. *JAMA*, v. 323, n. 24, p. 2512-2514, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1001/jama.2020.8391>.

YORDI, S.; EHLERS, J.P. COVID-19 and the eye. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2020 (*In press*). Disponível em: <DOI: 10.3949/ccjm.87a.ccc068>.

ZHU, N. *et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England Journal of Medicine*, v. 382, n. 8, p. 727-733, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1056/NEJMoa2001017>.



## CAPÍTULO 10- COVID-19 E PELE

Nathália Cardoso de Afonso Bonotto<sup>1,2</sup>

Liana Pinheiro Santos Marques<sup>1,2</sup>

Ednéa Aguiar Maia-Ribeiro<sup>3</sup>

Neida Luiza Kaspariy Pellenz<sup>4</sup>

Fernanda Barbisan<sup>1,2,5</sup>

<sup>1</sup> Laboratório de Biogenômica, Departamento de Morfologia-Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria-RS

<sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Gerontologia- Universidade Federal de Santa Maria- Santa Maria-RS

<sup>3</sup> Fundação Universidade Aberta da Terceira Idade do Amazonas- FUnATI- Manaus-AM

<sup>4</sup> Departamento de Enfermagem- Universidade Federal de Santa- Maria-Santa Maria-RS

<sup>5</sup> Departamento de Patologia- Universidade Federal de Santa Maria-Santa Maria-RS

**Resumo:** Embora a saúde pulmonar tenha sido o foco principal dos estudos durante os primeiros dias da pandemia, descobriu-se, posteriormente, que a COVID-19 pode ser responsável pelo surgimento de uma ampla gama de manifestações cutâneas, podendo afetar também as unhas e causar queda de cabelo nos indivíduos acometidos. Estas manifestações podem estar relacionadas à severidade e ao curso da doença, e, ainda, à faixa etária dos acometidos. Os mecanismos fisiopatológicos que definem o surgimento das lesões ainda carecem de maior investigação, mas a literatura sugere que fortes respostas inflamatórias e a expressão do receptor ACE2 no endotélio vascular próximo às células da pele podem ser os responsáveis pelo surgimento destas manifestações.

**Palavras-chaves:** SARS-CoV-2; Lesões de pele; Mecanismos fisiopatológicos.

### Introdução

A pele, sendo o maior órgão do corpo humano, pode ser responsável por demonstrar, em sua extensão e totalidade, sinais de algumas doenças virais, e é de grande importância para a caracterização desses quadros, por permitir visualização fácil e direta de lesões existentes. Embora a saúde pulmonar tenha sido o foco principal dos estudos durante os primeiros dias da pandemia, descobriu-se, posteriormente, que a COVID-19 se trata de uma doença multissistêmica, que afeta vários órgãos, incluindo a pele, causando uma ampla gama de manifestações cutâneas. Desta forma, assim como outros vírus respiratórios, acredita-se que o SARS-CoV-2 também é responsável pelo surgimento de erupções virais com características variáveis e que possuem difícil identificação, devido à falta de testes específicos. Entretanto, é possível que, como nos exemplos citados acima, a avaliação dessas manifestações cutâneas contribua não apenas para o diagnóstico precoce da infecção pelo SARS-CoV-2, mas também



para possíveis intervenções e orientações ao paciente, evitando também a transmissão para outros indivíduos (RELVAS *et al.*, 2020; WOLLINA *et al.*, 2020).

Para que as manifestações sejam atribuídas à presença do SARS-CoV-2, é importante se certificar de que estas lesões não são provenientes da administração medicamentosa durante o curso da doença, como o uso de antibióticos e anticoagulantes, ou de infecções causadas por vírus diferentes do SARS-CoV-2. Tendo isto em mente, Almeida e colaboradores (2021) incluíram em seu estudo, baseado na revisão retrospectiva de prontuários médicos, apenas os pacientes com teste positivo para COVID-19 que não haviam iniciado o tratamento com qualquer novo medicamento nos 15 dias anteriores ao início do surgimento das lesões de pele. Desta forma, os autores excluíram qualquer outro fator desencadeante das manifestações cutâneas avaliadas, que não a infecção pelo SARS-CoV-2, e puderam afirmar que sim, o novo coronavírus pode resultar no surgimento de lesões na pele.

Neste capítulo, iremos nos concentrar apenas nas manifestações da pele associadas à ação direta do SARS-CoV-2. Os distúrbios cutâneos induzidos por medicamentos e pelo uso de equipamentos de proteção individual (EPIs) não serão diretamente abordados.

## **Caracterização das lesões causadas pela COVID-19 na pele**

### **Erupção urticariforme**

A erupção urticariforme assemelha-se a quadros de urticária frequentemente observados em contextos infecciosos e, no caso da COVID-19, parece ocorrer na fase inicial, antes ou concomitante ao surgimento de outros sintomas. Um estudo conduzido por Recalcati e colaboradores (2020) encontrou urticária em 16,7% dos pacientes com COVID-19. Já no estudo do espanhol Galvan Casas e colaboradores (2020), 19% dos pacientes apresentaram este sintoma, com duração média de uma semana e associado à gravidade moderada a alta da doença, com presença de prurido. Freeman e colaboradores (2020), em coorte com 716 casos, encontraram 16% dos pacientes apresentando erupção cutânea urticariforme, principalmente no tronco e membros, com a presença de prurido. Neste mesmo estudo, a média de idade dos pacientes avaliados foi de 42 anos.

Apesar de poucos estudos histopatológicos sobre a urticária em COVID-19, pesquisadores encontraram um padrão semelhante ao eritema multiforme. As opções terapêuticas descritas para o tratamento deste padrão de erupções são o uso de corticoides sistêmicos de baixa dosagem combinado com anti-histamínicos não sedativos.

### **Confluente eritematoso/ maculopapular**



O eritema tem sido a manifestação cutânea mais relatada em artigos sobre lesões de pele relacionadas com a COVID-19. No estudo de Galvan Casas e colaboradores (2020), 47% dos pacientes apresentaram erupções maculopapulares e no estudo de Freeman e colaboradores (2020), essas manifestações foram descritas em 44% dos casos. Na primeira série de casos europeia, referente a manifestações cutâneas da COVID-19, 77,8% dos doentes demonstravam uma erupção eritematosa, envolvendo majoritariamente o tronco, com pouco prurido associado. As lesões eritematosas apresentam-se de forma generalizada, simétricas a partir do tronco, com progressão centrífuga, ou seja, do meio do corpo para as extremidades e lesões purpúricas (lesões arroxeadas), que podem surgir concomitantemente, desde o início ou se desenvolver durante o curso da erupção cutânea.

As erupções eritematosas (pele com vermelhidão) e maculopapulares (placas avermelhadas) não constituem uma manifestação específica, mas quando associadas à COVID-19, parecem surgir em casos mais graves de infecção. A média de idade dos pacientes acometidos corresponde a 52 anos. As opções terapêuticas para o tratamento das lesões eritematosas são o uso de corticoides tópicos em casos mais brandos e o uso sistêmico destes em casos mais graves.

### **Exantema maculopapular**

O exantema maculopapular caracteriza-se por apresentar duas formas de manifestação: um padrão polimórfico generalizado, que consiste em pequenas pápulas (lesões sólidas em definidas na pele, como um caroço em torno de 1 cm de diâmetro), vesículas e pústulas (pápulas que contém pús) de diferentes tamanhos, e um padrão que consiste em lesões papulovesiculares (com aspecto de pápulas e pústulas, geralmente envolvendo o meio do tórax/região abdominal superior ou as costas). Foi relatado pela primeira vez em abril de 2020, em um estudo italiano, multicêntrico, conduzido por Recalcati *et al.* (2020), com uma série de 22 pacientes, onde foi originalmente descrito como semelhante a lesões elementares da varicela. Os próprios autores, entretanto, observaram que as principais características clínicas do exantema vesicular associado à COVID-19, diferenciavam-se da varicela “verdadeira”, pois, na COVID-19, havia envolvimento do tronco, distribuição dispersa e prurido de fraca intensidade ou ausente. Neste estudo, as lesões cutâneas apareceram, em média, 3 dias após o início dos sintomas sistêmicos e cicatrizaram após 8 dias, sem presença de cicatrizes.

Em estudos de coorte, os pacientes com exantema papulovesicular representaram de 4 a 9% dos pacientes com manifestações cutâneas. Em coorte espanhola, foi demonstrado que as lesões vesiculares geralmente surgiram em pacientes de meia-idade, antes do início dos



sintomas sistêmicos em 15% dos casos, e estavam associadas à gravidade intermediária da COVID-19. O tempo médio entre o aparecimento de sintomas sistêmicos e o exantema é de três dias, com uma duração média de oito dias, sendo também observado o fato de que todos os indivíduos já tinham tido varicela previamente. Normalmente, as lesões surgem dispersas na pele, principalmente no tronco. Para o tratamento das lesões, é recomendada conduta expectante, uma vez que tendem a resolver-se espontaneamente.

### **Padrão acral/ frieira/perniose**

Autores italianos relataram, pela primeira vez, a presença de lesões acrais, semelhantes à frieira, relacionadas à COVID-19, em um menino de 13 anos, em março de 2020. Desde então, vários casos foram publicados, envolvendo, principalmente, adultos jovens e crianças. Estas lesões foram descritas como manchas ou placas eritematosas violáceas, envolvendo, predominantemente, os pés. Dor e sensação de queimação estão comumente associados a estas lesões.

Ao contrário de outros achados cutâneos relacionados à COVID-19, as lesões acrais (lesões nas extremidades, semelhantes à frieira) tendem a envolver, principalmente, pacientes sem sintomas sistêmicos. Um estudo francês relatou manifestações cutâneas, observadas em 277 pacientes, durante 3 semanas da pandemia de COVID-19 e descobriu que 142 pacientes apresentavam lesões acrais. Essas lesões são mais comumente observadas em pacientes mais jovens, especialmente crianças, surgindo principalmente nos pés e associadas a exames de sangue normais e ausência de sintomas sistêmicos de COVID-19. Para o tratamento das lesões, é recomendada conduta expectante, uma vez que estas tendem a resolver-se espontaneamente.

### **Padrão livedo reticular/livedo racemosa**

Livedo caracteriza-se por um padrão reticulado de fluxo de sangue lento e descoloração cutânea. São classificadas em livedo reticular, aquelas lesões que apresentam manchas escuras, rígidas, simétricas, semelhantes a rendas, formando anéis completos ao redor de um centro pálido, geralmente associadas à vasoconstrição cutânea induzida pelo frio ou dispersão do fluxo vascular; e em livedo racemosa, aquelas caracterizadas por anéis maiores, irregulares e assimétricos, mais frequentemente associadas a comprometimento focal do fluxo sanguíneo. Na classificação de Galván Casas e colaboradores (2020), os dois padrões estão unidos na categoria “livedo / necrose”. Neste mesmo estudo espanhol, foi descrito o surgimento de diferentes graus de lesões livedoides e necróticas em 6% dos casos, sugerindo doença vascular oclusiva, com maior ocorrência em indivíduos mais idosos, com doença mais severa e uma



mortalidade associada de 10%, embora também existissem casos de livedo reticular transitório e sem necessidade de hospitalização.

Lesões de acro-isquemia, caracterizadas por cianose, bolhas hemorrágicas e gangrena seca dos dedos dos pés e das mãos, resultantes de um quadro de hipercoagulabilidade e coagulação intravascular disseminada (CID), foram inicialmente reportadas em doentes graves com COVID-19, permitindo estabelecer uma relação preliminar entre a infecção e a ocorrência deste fenômeno.

O padrão livedo reticular aparece em quadros de gravidade intermediária de COVID-19, enquanto o livedo como racemosa surge em lesões de alta gravidade. Para o tratamento das lesões, é recomendada conduta expectante.

### **Padrão purpúrico/ vasculítico**

As lesões purpúricas podem ser generalizadas, dispostas em uma distribuição acral, ou localizadas nas regiões intertriginosas. Elementos purpúricos podem evoluir para bolhas hemorrágicas, possivelmente levando a lesões necróticas-ulcerativas, geralmente ligadas à alta severidade da COVID-19. Este padrão está ligado à presença de alterações vasculares, referentes a danos endoteliais causados pelo vírus ou devido à resposta inflamatória do indivíduo com COVID-19.

Essas lesões foram descritas em 8,2% das manifestações cutâneas incluídas em um estudo italiano multicêntrico não publicado. Já em um estudo conduzido por Bouaziz e colaboradores (2020), 2 de 7 pacientes com lesões vasculares cutâneas relacionadas à COVID-19 apresentaram lesões deste tipo. A média de idade de pacientes com lesões purpúricas no estudo de Freeman e colaboradores (2020) foi de 66 anos.

Para o tratamento de lesões leves, têm sido utilizados corticoides tópicos. Para casos com lesões ulcerativas necróticas e disseminadas, o tratamento recomendado é o uso de corticosteroides sistêmicos.





**Figura 1:** Características clínicas das manifestações cutâneas da COVID-19

Fonte: Elaborada pelas autoras deste capítulo com imagens obtidas via Google Imagens

### Mecanismos fisiopatológicos propostos até o momento

Até o momento, os mecanismos fisiopatológicos por trás das lesões cutâneas que ocorrem no contexto da COVID-19 são especulativos. Sabe-se que muitos vírus têm a pele como local primário de infecção, como o vírus da herpes e o do molusco contagioso, já outros, atingem a pele de forma indireta, como é o caso do vírus causador do sarampo e do HIV, fazendo com que este órgão funcione apenas como um espelho de infecções sistêmicas. A ação direta, em células humanas infectadas, ou indireta, a qual decorre da hiperatividade do sistema imunológico, faz com que as infecções virais possam vir a ser responsáveis por induzir o surgimento de manifestações clínicas específicas ou inespecíficas na pele (SOTO; PARRA; BARRIENTOS, 2020).

O risco de um órgão humano ser infectado diretamente pelo SARS-CoV-2 é determinado pela presença de estruturas que permitem a entrada viral, como a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) e TMPRSS2, dentro das células locais. A expressão de ECA2 foi encontrada, principalmente, nas células epiteliais alveolares do pulmão, mas também é expressa em outros tecidos, como no endotélio vascular, coração, rim, órgãos linfoides, pâncreas, testículos, trato gastrointestinal, urinário e, até mesmo, na pele. Entretanto, outros tecidos, como os órgãos linfoides e o cérebro, também podem ser afetados pelo vírus, mesmo quando não expressam níveis detectáveis de ECA2 e TMPRSS2. O mecanismo empregado pelo SARS-CoV-2 para infectar esses órgãos é desconhecido, sendo possível que estes tecidos

estejam infectados devido à proximidade de suas células locais com o endotélio dos vasos sanguíneos (CRIADO *et al.*, 2020).

Embora alguns estudos mostrem que a ECA2 é detectável nas camadas basais da epiderme e nos folículos capilares, a sua presença em amostras de pele foi relacionada à sua expressão por células endoteliais de capilares cutâneos, mas não diretamente nas células da pele. Ainda, os estudos que detectaram a expressão da ECA2 nas células da pele, representadas pelos queratinócitos, encontraram uma proporção extremamente baixa destes receptores. Desta forma, pode-se inferir que, pelo menos em condições homeostáticas, a pele saudável não pode ser infectada diretamente pelo SARS-CoV-2, em decorrência da pouca ou nenhuma expressão do receptor ECA2 neste órgão. Portanto, as manifestações mucocutâneas observadas em pacientes com COVID-19 podem ter uma origem indireta, estando associadas a manifestações multissistêmicas decorrentes da doença (CRIADO *et al.*, 2020; SOTO; PARRA; BARRIENTOS, 2020).

Outro mecanismo, pelo qual as lesões de pele atribuídas à infecção pelo SARS-CoV-2 podem surgir, também abrange condições sistêmicas da doença, mas desta vez está relacionado à resposta imunológica diante da infecção e não ao meio utilizado pelo vírus para adentrar às células. A imunopatogênese está associada a uma resposta imune fora de controle, decorrente do aumento extremo das citocinas inflamatórias. As respostas imunes hiperativas podem induzir condições imunopatológicas, denominadas como “tempestade de citocinas”, levando, em alguns indivíduos, à síndrome de ativação macrofágica (SAM). Estas citocinas secretadas em excesso podem atingir a pele e estimular células dendríticas dérmicas, macrófagos, mastócitos e linfócitos, além de células polimorfonucleares, e, ainda, causar vasodilatação e edema, favorecendo o surgimento de lesões como eritema, lesões urticariformes, vesículas e outras (CRIADO *et al.*, 2020; GONZÁLEZ; CORREA; CONTRERAS, 2021).

É importante ressaltar que, embora várias hipóteses sobre os mecanismos fisiopatológicos, com base nesses achados cutâneos, estejam presentes na literatura, nenhuma delas é fundamentada por evidências fortes e esse campo precisa ser amplamente elucidado (GENOVESE *et al.*, 2020).

### **Sistemas que podem ser utilizados para classificar as manifestações cutâneas de COVID-19**

A partir dos mecanismos fisiopatológicos propostos e explanados anteriormente, González e colaboradores (2020) propuseram classificar as manifestações cutâneas relacionadas ao SARS-CoV-2 em dois grupos: aquelas ligadas a um efeito citopatogênico



direto nas células e aquelas relacionadas à liberação descontrolada de citocinas. As últimas, por sua vez, podem ser divididas em mais dois grupos: manifestações que possuem características semelhantes às observadas na síndrome de ativação macrofágica e manifestações cutâneas ligadas à ativação de uma resposta precoce do interferon (IFN) tipo 1 à infecção.

- Manifestações ligadas a efeitos citopatogênicos diretos do vírus nas células: erupções morbiliformes ou urticariformes, reações semelhantes a erupções medicamentosas, lesões semelhantes à varicela.
- Manifestações que possuem características semelhantes às observadas na síndrome de ativação macrofágica: incluem isquemia acral, gangrena, púrpura retiforme e livedo racemosa, sendo estas associadas a maior morbimortalidade em decorrência da doença.
- Manifestações cutâneas ligadas à ativação de uma resposta precoce do IFN tipo 1 à infecção: O IFN tipo 1 é responsável pela supressão da liberação descontrolada de diversas citocinas pró-inflamatórias, reduzindo, assim, o risco de uma tempestade de citocinas. Por este motivo, estas manifestações estão relacionadas a um curso mais leve da doença, sendo observadas em pacientes jovens e representadas por lesões semelhantes a frieiras.

Além deste método, Suchonwanit e colaboradores (2020) propuseram outra forma de classificação das lesões. Para tanto, os autores também se basearam nos possíveis mecanismos fisiopatológicos das manifestações e as dividiram em 2 grupos principais: os exantemas virais e as lesões cutâneas secundárias às consequências sistêmicas causadas pelo vírus.

As lesões que se enquadram no grupo dos exantemas virais são aquelas que surgem devido à ocorrência de uma resposta imune de hipersensibilidade às moléculas virais e foram assim classificadas em decorrência de suas características clínicas semelhantes a exantemas virais já conhecidos, ou seja, a erupções cutâneas que decorrem de outras doenças infecciosas, como, por exemplo, sarampo e varicela. Por este motivo, este grupo de manifestações não fornece pistas específicas ao diagnóstico ou prognóstico da COVID-19, tendo em vista que elas podem estar associadas a outras infecções. Foram classificados como exantemas virais relacionados à COVID-19: exantema morbiliforme, erupção petequial, mácula purpúrica, erupções urticariformes, lesões tipo-varicela e aquelas tipo-perniose (SUCHONWANIT; LEERUNYAKUL; KOSITKULJORN, 2020; RELVAS *et al.*, 2020).

Já as erupções cutâneas, classificadas como secundárias a consequências sistêmicas causadas diretamente por COVID-19, podem ter valor prognóstico, podendo indicar quadros de complicações sérias da doença, contribuindo com o monitoramento da gravidade da mesma.



Estas manifestações estão relacionadas à vasculopatia e incluem cianose periférica com bolhas e gangrena seca, livedo reticular unilateral transitório e pápulas vermelhas nos dedos semelhantes a frieiras (SUCHONWANIT; LEERUNYAKUL; KOSITKULJORN, 2020; RELVAS *et al.*, 2020).

### **Transtornos causados pela COVID-19 nos anexos da pele** **Queda de cabelo associada à COVID-19**

O eflúvio telógeno é a forma mais comum da queda de cabelo em mulheres, sendo atribuído a fatores como estresse, distúrbios psicológicos, drogas, traumas, estados fribis, deficiências nutricionais e doenças endócrinas. Infecções virais como dengue, influenza, febre tifoide, escarlatina, pneumonia, coqueluche, tuberculose e malária já foram descritas anteriormente como fatores de gatilho para o surgimento do eflúvio telógeno. Mais recentemente, surgiram relatos que permitem correlacionar essa condição à infecção por SARS-CoV-2, entretanto, a literatura existente até o momento é limitada e traz dados de pequenas amostragens, não havendo um consenso sobre a causa e a etiopatogênese do eflúvio telógeno relacionado à infecção por SARS-CoV-2 (RIZZETTO *et al.*, 2020).

Nos quadros analisados, as quedas de cabelo constatadas tiveram início alguns dias após o início dos sintomas sistêmicos até dois meses e meio depois da infecção. As análises histológicas realizadas nos pacientes demonstraram desde edema e dilatação do plexo vascular superficial, com ausência de inflamação, até hipóxia e vasoconstrição folicular. Foram relatados, ainda, tanto casos em que houve uma exacerbação de condições preexistentes, como eflúvio telógeno, alopecia androgenética ou areata, após a infecção por SARS-CoV-2, quanto casos de pessoas que nunca tiveram um diagnóstico de queda antes do surgimento da doença. Além disso, os relatos de eflúvio telógeno envolvem pacientes que apresentaram ou não outros sintomas cutâneos, como as lesões descritas anteriormente (RIZZETTO *et al.*, 2020; ALMEIDA *et al.*, 2021).

Tendo em vista que os possíveis fatores, já conhecidos e atribuídos como causas da ocorrência do eflúvio telógeno, estão amplamente presentes no curso da COVID-19, pode-se inferir que esta condição ocorre como uma reação secundária a eles, não sendo diretamente provocada pela infecção viral, mas sim surgindo como uma consequência do estresse, uso de medicamentos, febre e deficiências nutricionais consequentes da doença. Entretanto, mais estudos são necessários para alcançar a etiopatogênese precisa desta condição. Vale ressaltar, ainda, que esta queda de cabelo pode continuar por até 6 meses e depois se recuperar progressivamente, entretanto, o uso de suplementos alimentares pode melhorar a qualidade do



fiu e auxiliar o crescimento do cabelo (RIZZETTO *et al.*, 2020; MIECZKOWSKA *et al.*, 2021).

### **Alterações no leito ungueal associadas à COVID-19**

As unhas, assim como a pele, podem fornecer informações importantes sobre a doença COVID-19 e o seu envolvimento sistêmico. Há, na literatura, poucos artigos que relatam o surgimento de manifestações ungueais relacionadas à infecção por SARS-CoV-2. Estas manifestações incluem linhas de beau, unhas vermelhas de meia-lua, onicomadese e descoloração laranja distal. Essas alterações, geralmente, ocorrem após um insulto sistêmico, como infecções, doenças críticas, drogas ou doenças auto-imunes, e já foram associadas anteriormente à doença de Kawasaki, uma doença que, assim como a COVID-19, possui etiologia vascular (SENTURK; OZDEMIR, 2020; TAMARO *et al.*, 2021).

Assim como a patogênese das manifestações cutâneas, a origem das alterações ungueais em pacientes com infecção por SARS-CoV-2 não foi completamente compreendida. Acredita-se que o sinal da unha vermelha em meia-lua, que representa uma faixa vermelha transversal que circunda a margem distal da lúnula da unha (parte visível da raiz ungueal, caracterizada como uma estrutura esbranquiçada, em forma de meia lua, que se localizada na base da unha), pode estar associado a lesão microvascular ou a um estado pró-coagulante ligado a uma resposta imune inflamatória. Já as linhas Beau, caracterizadas por sulcos transversais na lâmina ungueal, podem ser causadas por uma interrupção temporária do crescimento da matriz ungueal. Em casos mais graves, a inibição da proliferação da unha provoca a separação da lâmina ungueal do leito ungueal, com eventual descamação, também conhecida como onicomadese. Por último, nenhuma explicação clara para as lesões transversais das unhas alaranjadas foi encontrada, mas esta pode surgir como consequência de uma doença sistêmica (GARZA *et al.*, 2021; TAMARO *et al.*, 2021).

As evidências publicadas sobre as alterações ungueais e COVID-19 são escassas e nenhuma conclusão da etiologia pode ser feita com clareza, necessitando, portanto, de mais investigação, visto que estas alterações, quando presentes nas unhas, podem funcionar como um sinal de alarme para médicos em relação a doenças sistêmicas, como é o caso da COVID-19 (GRAZA *et al.*, 2021).

### **Considerações finais**

A COVID-19 é caracterizada, principalmente, pelo surgimento de sintomas respiratórios, entretanto, assim como algumas outras doenças virais, na COVID-19, o SARS-



CoV-2 pode ser responsável por desencadear uma série de manifestações cutâneas. Foram relatadas diferentes manifestações, que incluem não só a pele, mas também as unhas e o cabelo. Entretanto, a forma como o SARS-CoV-2 acomete estas estruturas ainda carece de mais investigação. A literatura existente até o momento atribui estas manifestações à ativação excessiva de mediadores inflamatórios, criando uma “tempestade de citocinas”, que, por sua vez, causa danos ao endotélio vascular, à formação de múltiplas trombozes na microvasculatura da pele ou à entrada direta do SARS-CoV-2, via receptor ECA2, na célula endotelial humana em vasos sanguíneos dérmicos.

Em qualquer caso, o problema da patogênese das manifestações cutâneas em pacientes com COVID-19 é um campo que precisa ser melhor elucidado, tendo em vista que conhecer os mecanismos fisiopatológicos subjacentes às principais manifestações cutâneas associadas à COVID-19 e as características das lesões, se faz indispensável para prevenir, reconhecer e tratar as possíveis complicações dermatológicas em indivíduos afetados pela doença. Além disso, como o vírus SARS-CoV-2 continua a se espalhar pelo mundo todo, e tendo em vista que sua transmissão pode se dar também por indivíduos assintomáticos, uma identificação precisa e rápida dessas manifestações cutâneas pode ser vital para o diagnóstico precoce e para um possível melhor prognóstico em pacientes com COVID-19.

## REFERÊNCIAS

ALMEIDA, G. *et al.* Presentation and management of cutaneous manifestations of COVID-19. **J Drugs Dermatol.**, v. 20, n. 1, p. 76-83, 2021. Disponível em: <DOI: 10.36849/JDD.5676>.

BOUAZIZ, J. D. *et al.* Vascular skin symptoms in COVID-19: a French observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, v. 34, n. 9, p. 451-452, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1111/jdv.16544>.

CRIADO, P. R. *et al.* Are the cutaneous manifestations during or due to SARS-CoV-2 infection/COVID-19 frequent or not? Revision of possible pathophysiologic mechanisms. **Inflamm Res.**, v. 69, n.8, p. 745-756, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1007/s00011-020-01370-w>.

DRENOVSKA, K.; SCHMIDT, E.; VASSILEVA, S. COVID-19 pandemic and the skin. **Int J Dermatol.**, v.59, n.11, p.1312-1319, 2020. Disponível em: <>.

FREEMAN EE, *et al.* The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: an international registry of 716 patients from 31 countries. **J Am Acad of Dermatol**, p. 83, n. 4, p. 1118-1129, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1016/j.jaad.2020.06.1016>.



GALVAN 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.**, v. 183, n.1, p. 71-77, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1111/bjd.19163>.

GARZA, S. S. O. *et al.* Nail changes as manifestation of systemic disease in COVID-19 infection. **J Eur Aca Dermatol and Venereol.**, 2021. Disponível em: <DOI: 10.1111/jdv.17273>.

GENOVESE, G. *et al.* Skin manifestations associated with COVID-19: current knowledge and future perspectives. **Dermatology**, v. 237, n. 1, p. 1-12, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1159/000512932>.

GONZÁLEZ, F. G.; CORREA, C. C.; CONTRERAS, E. P. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: clinical characteristics and possible pathophysiologic mechanisms. **Actas Dermosifiliogr.**, v. 112, n. 4, p. 314-323, 2021. Disponível em: <DOI: 10.1016/j.ad.2020.11.013>.

GOTTLIEB, M.; LONG, B. Dermatologic manifestations and complications of COVID-19. **Am J Emerg Med.**, v.38, p. 1715–1721, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1016/j.ajem.2020.06.011>.

GÜL, Ü. COVID-19 and dermatology. **Turk J Med Sci.**, v. 50, p. 1751-1759, 2020.

MARZANO A. V. *et al.* Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. **Br J Dermatol.**, v. 183, n.3, p. 431-442, 2020. Disponível em: <DOI: 10.3906/sag-2005-182>.

MIECZKOWSKA, K. *et al.* Telogen effluvium: a sequela of COVID-19. **Int J Dermatol.**, v. 60, n. 1, p. 122-124, 2021. Disponível em: <DOI: 10.1111/ijd.15313>.

RELVAS, M. *et al.* Manifestações cutâneas associadas à COVID-19: uma revisão narrativa. **Acta Médica Portuguesa**, v. 34, n. 2, p. 128-136, 2020. Disponível em: <DOI: 10.20344/amp.14574>.

RIZZETTO, G. *et al.* Telogen effluvium related to post severe SARS-CoV-2 infection: clinical aspects and our management experience. **Dermatol Ther.**, p. 34, n. 1, p. 1-6, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1111/dth.14547>.

SENTURK, N.; OZDEMIR, H. Onychomadesis following COVID-19 infection: is there a relationship? **Dermatol Ther.**, v. 33, n. 6, p. 1-2, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1111/dth.14309>.

SOTO, M. G.; PARRA, J. A. C.; BARRIENTOS, J. C. Dermatological aspects of SARS-CoV-2 infection: mechanisms and manifestations. **Arch Dermatol Res.**, p. 1-12, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1007/s00403-020-02156-0>.

SOUZA, B. C.; RODRIGUES, F. O. S.; VASCONCELOS, H. G. Manifestações dermatológicas em pacientes com COVID-19: uma revisão epidemiológica da literatura nacional. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 23, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.25248/REAC.e7141.2021>.



SUCHONWANIT, P.; LEERUNYAKUL, K.; KOSITKULJORN, C. Cutaneous manifestations in COVID-19: lessons learned from current evidence. **JAm Acad Dermatol.**, v. 83, n. 1, p. 57-60, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1016/j.jaad.2020.04.094>.

TAMMARO, A. *et al.* Transverse orange nail lesions following SARS-CoV-2 infection. **Dermatol Ther.**, v. 34, n. 1, p. 1-2, 2021. Disponível em: <DOI: 10.1111/dth.14688>.

WOLLINA, U. *et al.* Cutaneous signs in COVID-19 patients: a review. **Dermatol Ther.**, v. 33, n. 5, p. 1-6, 2020. Disponível em: <DOI: 10.1111/dth.13549>.

ZHAO Q. *et al.* COVID-19 e as manifestações cutâneas: uma revisão sistemática. **J Eur Acad Dermatol Venereol.**, v.34, n.11, p. 2505-2510, 2020.



## CAPÍTULO 11- COVID-19, GESTANTES E LACTENTES

Eduarda Ruch<sup>1</sup>  
Gean Scherer Da Silva<sup>1</sup>  
Júlia Diettrich Traesel<sup>1</sup>  
Isabel Roggia<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Laboratório de Biogenômica, Departamento de Morfologia- Universidade Federal de Santa Maria-  
Santa Maria-RS

<sup>2</sup> Programa de Pós-Graduação em Gerontologia- Universidade Federal de Santa Maria- Santa Maria-RS

**Resumo:** Desde o seu surgimento em dezembro de 2019, na cidade de Wuhan, na China, o novo coronavírus SARS-CoV-2 se espalhou por mais de 210 países, apresentando, segundo dados da Organização Mundial de Saúde, uma taxa de mortalidade estimada entre 3 a 4%. Por outro lado, ainda pouco sabe-se sobre seus efeitos durante a gravidez e aos recém-nascidos. Nesse contexto, esse capítulo tem como objetivo realizar um levantamento do que há descrito na literatura atual sobre esse tema. Serão abordados temas como a transmissão vertical e a embriologia associadas à COVID-19, além dos aspectos epidemiológicos, clínicos e psicológicos. Esse levantamento é de fundamental importância, pois pode orientar e melhorar o acompanhamento pré-natal de mulheres com infecção por COVID-19.  
**Palavras-chave:** Amamentação; gestação; SARS-CoV-2; transmissão vertical.

### Introdução

Durante a gravidez, ocorrem adaptações fisiológicas maternas, como as alterações nos níveis hormonais e a diminuição do volume pulmonar, devido ao aumento do útero grávido, predispondo, desta forma, a um estado de tolerância imunológica especial, que pode levar as mulheres a predisposição à infecção viral (DI TORO *et al.*, 2021). Da mesma forma, durante a gravidez, pode ocorrer o comprometimento do sistema imunológico e, potencialmente, a infecção por SARS-CoV-2 pode aumentar o risco de pneumonia em mulheres grávidas quando em comparação com mulheres não grávidas (CAPOBIANCO *et al.*, 2020).

A partir de dados anteriores associados à gripe influenza A (H1N1), que se propagou em 2009, e outras doenças infecciosas respiratórias, observou-se um risco aumentado de complicações obstétricas maternas. Um estudo realizado nos Estados Unidos, em 2010, demonstrou que 5% das mortes ocasionadas por influenza A (H1N1) ocorreram em pacientes grávidas, e que destas, 23% necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva (UTI). Da mesma forma, quando foi associada a influenza sazonal a gestantes, observou-se um aumento de internações, além de um risco aumentado de parto prematuro, especialmente se essa doença foi contraída durante o terceiro trimestre da gravidez (PETTIROSSO *et al.*, 2020).



Em surtos anteriores de coronavírus, como no caso da síndrome respiratória aguda grave (SARS), causada pelo SARS-CoV-1, observou-se que 50% das mulheres grávidas infectadas por esse vírus precisaram de admissão na UTI, além de apresentarem uma taxa de mortalidade em torno de 25%. Já em relação ao coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS), chamado de MERS-CoV, observou-se que 33% das gestações ocorreram de forma prematura, além de uma taxa de 30% de morte fetal intrauterina. Por outro lado, não foram observadas evidências de transmissão intrauterina de ambos os coronavírus (SARS-CoV-1 ou MERS-CoV) (PETTIROSSO *et al.*, 2020).

### **Transmissão vertical do SARS-CoV-2**

A pandemia de COVID-19 trouxe preocupações acerca do estado de saúde de gestantes e de neonatos cujas mães foram contaminadas durante a gestação. A transmissão vertical consiste na transmissão do patógeno infeccioso, que nesse caso é o vírus SARS-CoV-2, da mãe para o recém-nascido durante o parto, ou para o feto através da placenta no útero, ou através do contato com fluidos corporais durante o parto, ou, ainda, através do contato direto devido à amamentação após o nascimento (KOTLYAR *et al.*, 2021).

A transmissão vertical já foi confirmada para diversas doenças virais e bacterianas, como sífilis, rubéola e para o vírus da imunodeficiência humana (HIV), podendo levar a resultados adversos, que incluem aborto espontâneo, restrição do crescimento fetal, parto prematuro e até mesmo natimorto. As vias de transmissão vertical incluem transmissão intrauterina, transmissão durante o parto, transmissão do leite materno e contato após o parto (YANG; LIU, 2020).

“Nessa perspectiva, a possibilidade de recém-nascidos adquirirem COVID-19 por causa de mães infectadas tem preocupado médicos e famílias em geral e, por esse motivo, é necessário que evidências que abordem essa forma de transmissão para o coronavírus sejam reunidas, a fim de esclarecer essa relação. Até então, não foi evidenciado que exista possibilidade de transmissão vertical com tipos semelhantes de coronavírus, como o SARS-CoV-1 ou MERS-CoV, que compartilham homologia de DNA com o vírus da COVID-19 (DIRIBA; AWULACHEW; GETU, 2020). Apesar disso, não se pode descartar essa possibilidade, e a transmissão vertical pode ocorrer, embora o mecanismo *in útero* não tenha sido bem compreendido.

Mas, qual a explicação para isso? Em primeiro lugar, é importante lembrar que a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) parece assumir um papel importante na infecção por COVID-19. Ao que tudo indica, os receptores dessa enzima facilitam a entrada do patógeno



causador do coronavírus na célula humana. Coincidentemente, apesar da ECA2 estar presente em tecidos reprodutivos, como a placenta, sua expressão na interface materno-fetal (espaço onde ocorre a troca de fluidos, como sangue e outros, entre mãe e bebê) é muito baixa, e isso poderia explicar a baixa transmissão vertical (GOH *et al.*, 2021).

O receptor ECA2 é, portanto, expresso na placenta, porém as evidências de transmissão vertical são muito limitadas, embora alguns recém-nascidos tenham apresentado IgG positivo. Um estudo mostrou que a expressão placentária da ECA2 varia com base na idade gestacional, demonstrando que sua expressão estava em níveis muito mais baixos nas primeiras semanas de gestação, em relação a sua expressão aumentada em torno das 24 semanas, indicando que esse nível mais baixo pode ser a causa de menor vulnerabilidade de transmissão vertical no primeiro trimestre gestacional. Isso pode ser comparado ao caso do Zika vírus, em que o AXL, cofator essencial para entrada do vírus, está mais concentrado na interface materno-fetal inicial, o que explica a fácil transmissão vertical no início da gravidez (ZHENG; DUAN; JIN, 2020).

Foi relatado por Yang e Liu (2020), em uma revisão realizada com 83 neonatos, que a maioria dos bebês teve parto cesáreo o mais rápido possível para minimizar o risco, e apenas 9 deles apresentaram evidência de infecção por SARS-CoV-2, por meio de resultados da reação da transcriptase reversa seguida pela reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) positivo ou nível elevado de anticorpos em soro (imunoglobulina G (IgG) e M (IgM)).

Diversos estudos avaliaram a possibilidade de transmissão vertical através de diferentes testes COVID-19 (tanto os que avaliam a taxa de anticorpos IgG e IgM, quanto aqueles que avaliam a presença ou não do antígeno) em diferentes tecidos maternos, fetais, da interface materno-fetal e, até mesmo, do leite materno. Uma revisão, que incluiu um total de 3830 participantes, encontrou apenas dezenove recém-nascidos com resultado RT-PCR reagente, em uma amostra de 655 neonatos. Quatro amostras de placenta e uma amostra de sangue do cordão umbilical foram positivas, no entanto, as zaragatoas nasofaríngeas neonatais nestes casos foram negativas. Os anticorpos anti SARS-CoV-2 IgM e IgG foram elevados no soro de três neonatos. Além disso, nesse estudo, o vírus SARS-CoV-2 não foi identificado em nenhuma das 45 amostras de leite materno testadas (PETTIROSSO *et al.*, 2020).

Segundo Diriba; Awulachew; Getu (2020), que analisaram estudos envolvendo, no total, 1316 gestantes infectadas por três distintos tipos de coronavírus, MERS-CoV, SARS-CoV-1 e SARS-CoV-2, e testaram amostras RT-PCR que incluíam líquido amniótico aspirado da vagina durante o trabalho de parto, sangue do cordão e segmentos do cordão umbilical, membranas fetais e placenta neonatal, esfregaços de nasofaringe e garganta, aspirado gástrico e amostras de mecônio. As amostras deram resultados negativos para os três tipos de



coronavírus, sugerindo que não havia evidência de transmissão vertical e não demonstrava a presença de SARS-CoV-1, MERS-CoV e SARS-CoV-2 no recém-nascido. Diriba; Awulachew; Getu (2020) atribuíram os achados à expressão muito baixa de ECA2 nas células maternas iniciais da interface fetal. A hipótese é de que o vírus pode ser transmitido por contato próximo ou gotículas a um recém-nascido logo após o nascimento.

Outra revisão, que reuniu os achados de 936 neonatos de mães com COVID-19, encontrou 27 neonatos que tiveram um resultado positivo para o teste de RNA viral de zaragatoas nasofaríngeas, indicando uma proporção combinada de 3,2% para transmissão vertical. O teste de RNA viral do SARS-CoV-2 no sangue do cordão neonatal foi positivo em 2,9% das amostras, em 7,7% das amostras de placenta, 0% do líquido amniótico, 0% de amostras de urina e em 9,7% de esfregaços fecais ou retais (KOTLYAR *et al.*, 2021).

Quanto à amamentação, a não detecção do SARS-CoV-2 no leite materno sugere que o vírus pode não ser excretado por essa via; no entanto, foram relatados os resultados de apenas 45 amostras, conforme citado na revisão de Pettiroso e colaboradores (2020). É importante lembrar que a amamentação requer um contato materno-neonatal significativo, que apresenta riscos de contato e transmissão por gotículas. Devido a isso, a amamentação com máscara e lavagem das mãos antes do contato neonatal pode ser uma alternativa para minimizar o risco de transmissão. Em geral, a amamentação melhora a sobrevivência e traz benefícios tanto para a saúde da mulher quanto da criança ao longo da vida e, como não há evidências científicas sobre a transmissão da COVID-19 pelo leite materno, não há razão para evitar ou interromper a amamentação (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA, 2020).

Em geral, as evidências apontam que o risco de transmissão vertical do SARS-CoV-2 é baixo, e as hipóteses melhor sustentadas indicam que os resultados positivos para COVID-19, que indicam uma possível transmissão, poderiam ocorrer durante o parto vaginal, por meio do contato entre o bebê e os fluidos contaminados da mãe ou através do contato entre mãe e filho no período pós-parto. Em relação ao parto, faltam evidências convincentes de que o parto cesáreo é mais seguro; por isso, a via de parto escolhida deve ter base nas individualidades de cada caso, discutidas com o obstetra responsável (YANG; LIU, 2020).

A transmissão vertical é possível, no entanto, o momento da infecção (*in útero*, intraparto ou pós-parto) e a taxa de transmissão não são claros (PETTIROSSO *et al.*, 2020). Não existem dados na literatura que sejam suficientes para afastar, com segurança, a possibilidade de transmissão vertical da COVID-19. De qualquer forma, as evidências até hoje



reunidas ainda não são capazes de esclarecer com precisão o mecanismo da transmissão vertical e, por isso, são necessários mais estudos com foco em resultados de longo e médio prazo.

### **Embriologia na COVID-19**

Quando falamos de COVID-19, a infecção pelo vírus em gestantes é um dos principais pontos levantados, já que, além da vida da mãe, torna-se necessário analisar as complicações para a vida do bebê, estudando a ocorrência de transmissão vertical e de possíveis complicações. Partindo desse ponto, estudos analisando tecidos reprodutivos de ambos os sexos vêm sendo realizados, já que desde esse momento pode haver complicações na gestação (SINGH *et al.*, 2020).

As complicações em tecidos reprodutivos podem ocorrer em homens e mulheres e dependem da atividade de dois receptores nesses locais: da ECA2 e da Serina Protease Transmembranar 2 (TMPRSS2). As duas proteínas são importantes para a entrada do vírus SARS-CoV-2 nas células hospedeiras (VERMA; SAKSENA; SADRI-ARDEKANI, 2020).

Nos homens, a expressão do receptor ECA2 se dá principalmente nas espermatogônias, células de Leydig e células de Sertoli, enquanto o TMPRSS2 se expressa nas espermátides e também nas espermatogônias. Sabendo disso, diversas análises reprodutivas foram realizadas, a fim de entender quais seriam as consequências da infecção pelo vírus em indivíduos do sexo masculino. Na análise testicular, percebeu-se que o SARS-CoV-2 não afetou diretamente. No entanto, na análise de sêmen, de 38 casos analisados, 6 apresentaram o vírus, porém não se tem clareza sobre o espalhamento, concentração e sobrevivência do vírus (LI *et al.*, 2020). O impacto na função testicular e na sua manutenção pode ocorrer em pacientes que desenvolvem a síndrome da tempestade de citocinas, que é uma das complicações graves em pacientes com COVID-19 e está relacionada à hiperativação do sistema imune. Isso ocorre porque o microambiente das citocinas é crítico para a função testicular e as alterações podem ser tumorigênicas (MEHTA *et al.*, 2020).

Estudos demonstraram que pode ocorrer falha na espermatogênese e até mesmo infertilidade (XU *et al.*, 2006). Uma das hipóteses plausíveis sugeridas para a infertilidade masculina, causada pela infecção viral, é a febre como um dos sintomas da doença, tendo em vista que mesmo 72-90 dias após a infecção viral, o aumento da temperatura corporal pode estar relacionado com a diminuição da concentração e da motilidade dos espermatozoides (JUNG; SCHUPPE, 2008).

No caso das mulheres, as alterações causadas pelo vírus SARS-CoV-2 no receptor ECA2 pode gerar comprometimentos foliculares e em processos lúteos. Os transcritos de RNA



mensageiro de ECA2 se expressam abundantemente nos ovários, tanto de mulheres em idade reprodutiva quanto em mulheres pós-menopausa, o que indica que o sistema reprodutor feminino possui grande potencial para infecção por SARS-CoV-2 (JING *et al.*, 2020). O receptor ECA2 está relacionado, também, a diversas cascatas responsáveis pela secreção de esteroides, manutenção dos ovócitos, ovulação e retomada da meiose, por meio da interação com o mecanismo das angiotensinas. As angiotensinas I e II são importantes na formação, manutenção e regressão do corpo lúteo, indicando que a infecção por SARS-CoV-2 no início da gestação pode ser prejudicial, já que afeta essas cascatas. Além disso, no ovário, há evidência de que a foliculogênese, a maturação do ovócito e a ovulação estão envolvidas no sistema renina-angiotensina-aldosterona, importante na expressão da ECA2 (REIS *et al.*, 2011). Portanto, o SARS-CoV-2 pode, teoricamente, causar danos no tecido ovariano e causar decaimento da função ovariana e da qualidade dos ovócitos, resultando em infertilidade e aborto.

O receptor ECA2 têm sua expressão placentária variada conforme a idade gestacional, sendo encontrada em níveis muito baixos nas primeiras semanas de gestação e atingindo o pico em torno das 24 semanas, o que explica as poucas evidências sobre transmissão vertical no primeiro trimestre de gravidez (ZHENG; DUAN; JIN, 2020).

Para melhor entendimento da relação da COVID-19 com a gestação, busca-se fazer comparações com outros vírus. Um exemplo é que o isolamento de vírus (como no caso de Zika vírus e hepatite C) em fluido vaginal era comum, algo que raramente ocorre em casos graves de infecção por SARS-CoV-2, indicando que provavelmente não há transmissão sexual. O isolamento do vírus no fluido vaginal indicaria maior diversidade viral, o que está significativamente associado ao nascimento prematuro (WYLIE *et al.*, 2018). Outra comparação realizada foi com outras síndromes respiratórias, como as causadas pelos coronavírus SARS-CoV-1 e MERS-CoV. Os dados sugerem que a taxa de abortos espontâneos nessas síndromes eram mais altas quando comparadas à COVID-19 (DASHRAATH *et al.*, 2020).

Todos esses estudos demonstram que o efeito do SARS-CoV-2 pode ser duplo, abrangendo as próprias complicações decorrentes do vírus e do sistema imune e as consequências ligadas ao mecanismo do receptor ECA2.

### **Aspectos epidemiológicos e clínicos**

Mesmo que a pandemia da COVID-19 seja recente e ainda perdure ao redor do globo, inúmeros estudos já trazem dados epidemiológicos e clínicos acerca das implicações



decorrentes da infecção pelo SARS-CoV-2 durante a gestação, bem como em recém-nascidos. Nesse sentido, esses estudos são capazes de direcionar a atuação clínica dos profissionais da saúde, além de que a disseminação dos resultados para a população também é um fator valioso para atenuar a gravidade dos casos em gestantes infectadas.

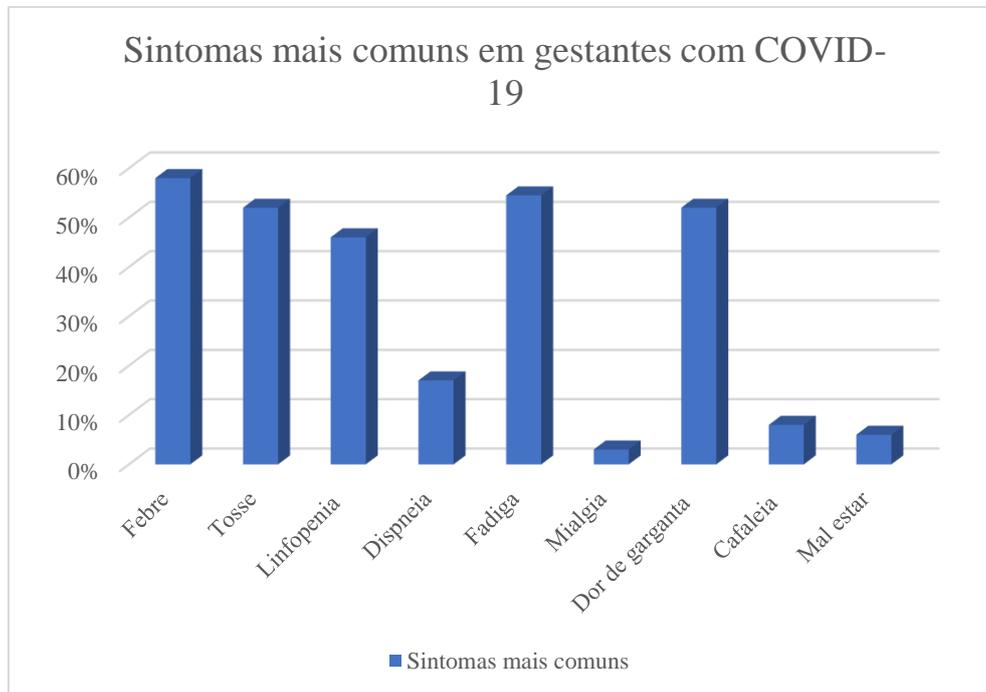
Primeiramente, é importante verificar as condições maternas em gestantes infectadas pelo SARS-CoV-2. Curiosamente, os dados sugerem que essas mulheres mais dificilmente evoluem para quadros graves da doença e as situações de letalidade acabam sendo raras. Dentre as hipóteses para essa ideia, os estudos sugerem que mulheres grávidas geralmente são mais jovens e não possuem doenças primárias. Além disso, devido à gestação, tem-se maior atenção após qualquer início de sintoma da doença, sendo a maioria delas testadas imediatamente (GAO *et al.*, 2020). Ainda a título de exemplo, a análise de um subgrupo de mulheres grávidas e não grávidas com COVID-19 mostrou que a incidência de febre e tosse foi 36% menor em mulheres grávidas, o que pode ser explicado por alterações no sistema imunológico dessas, porém novas pesquisas são essenciais para comprovar essa relação. Esse mesmo estudo, entretanto, mostrou que mulheres grávidas possuem maior risco de necessitar de internação em UTI e de ventilação mecânica, quando comparadas às mulheres não grávidas. Dentre os fatores que vão ao encontro desse risco aumentado, idade materna avançada, índice de massa corporal (IMC) elevado, etnia não branca e comorbidades prévias são citados como agravantes dessa necessidade (ALLOTEY *et al.*, 2020).

No que se refere às características clínicas de mulheres grávidas infectadas pelo SARS-CoV-2, o Gráfico 1 traz os sintomas mais citados na literatura, de acordo com as porcentagens médias de prevalência dos grupos analisados nas metanálises com maior número de gestantes analisadas (DUBEY *et al.*, 2020; NOVOA *et al.*, 2021). Nessa perspectiva, percebe-se que os sintomas mais prevalentes são febre, tosse e fadiga muscular. Em relação à dor de garganta, alguns estudos variam as porcentagens de gestantes acometidas, sendo, pois, um sintoma com viés positivo e que deve ser avaliado com um olhar especial durante o exame físico (NOVOA *et al.*, 2021).

Os testes laboratoriais de gestantes infectadas pelo novo coronavírus também merecem devida análise. Um estudo conduzido por Shi e colaboradores (2020) avaliou os testes laboratoriais de gestantes e observou alterações semelhantes à de não gestantes. Obteve-se D-Ímero aumentado em 82% dos casos, contagem elevada de neutrófilos em 81%, proteína C reativa (PCR) elevada em 69% e contagem diminuída de linfócitos em 59% (contra 43% em mulheres não grávidas). Ainda, constatou-se a lipoproteína HDL aumentada em apenas 29% das gestantes, um número considerado baixo quando comparado a uma elevação em 57% dos



demais adultos. Em relação aos exames de imagem para possíveis diagnósticos de infecção por coronavírus, a tomografia computadorizada de tórax apresentou regiões com opacidade em vidro fosco em 79,3% das gestantes infectadas, consolidação em 11% e derrame pleural em 6,1%, sendo lesões bilaterais em cerca de 86% dos casos (NOVOA *et al.*, 2021).



**Gráfico 1.** Sintomas mais comuns observados em gestantes com COVID-19.  
 Fonte: Adaptado de Dubey e colaboradores (2020); Novoa e colaboradores (2021).

Tratando-se dos desfechos obstétricos, ou seja, intercorrências gestacionais ocasionadas pelo vírus da COVID-19, percebeu-se que cerca de 30% das mulheres grávidas com COVID-19 tiveram trabalho de parto prematuro (YEE *et al.*, 2020). Além disso, houve uma prevalência de 85% de partos cesáreos, muitas vezes para prevenir ou diminuir a possibilidade de transmissão entre mãe e filho (DI TORO *et al.*, 2021). Em contraponto, um estudo descrito por Neef e colaboradores (2021) mostrou que separar mãe de recém-nascido é uma medida sem eficácia, visto que não foi evitada a infecção por SARS-CoV-2 e, provavelmente, isto pode causar efeitos psicológicos em ambos. Outros desfechos citados por Novoa e colaboradores (2021) incluem parto prematuro tratado com tocólise em 1,7% das gestações, sofrimento fetal intrauterino, ou seja, hipóxia fetal em 5,9% e ruptura prematura de membranas em 1,7% das mulheres grávidas. Esse mesmo estudo traz, ainda, 1 natimorto com 30 semanas de gestação, que nasceu por via vaginal enquanto a mãe estava em ventilação mecânica. A mãe morreu posteriormente, devido a complicações graves de COVID-19.

Já os recém-nascidos de mães infectadas pelo SARS-CoV-2 na hora do nascimento têm como sintomas mais comuns a febre em 40% dos casos, seguida de dispneia em 28% e vômitos em 24%. Cerca de 20% dos neonatos infectados eram totalmente assintomáticos (Figura 1).



**Figura 1:** Principais sintomas observados em recém-nascidos pela COVID-19. Fonte. Adaptado de Bellos et al., 2021.

Porém, deve-se lembrar que essas porcentagens são de recém-nascidos positivos para o SARS-CoV-2, nos quais houve o contágio via contato com a mãe ou por meio de transmissão vertical, sendo essa última extremamente baixa e que necessita de novos estudos para corroborar sua validade (BELLOS *et al.*, 2021). No que se refere a mães que tiveram infecção pela COVID-19 durante a gestação, os desfechos neonatais mostram que o peso médio ao nascer foi de 2.855,9g e a prevalência de nascimentos pequenos para a idade gestacional foi estimada em 17,4%. Os escores médios de Apgar em 1 min e 5 min foram 8,8 e 9,2, respectivamente. O óbito fetal, também avaliado nesse estudo, foi observado em cerca de 2%, enquanto o óbito neonatal foi de 0,4% (UYGUN-CAN; ACAR-BOLAT, 2020). Outro estudo avaliou a restrição ao aleitamento materno, sendo essa relatada em 25,7% dos recém-nascidos (NOVOA *et al.*, 2021).

### Aspectos psicológicos

A pandemia de COVID-19 trouxe, complementando as complicações de saúde ocasionadas pela doença, prejuízos para a saúde mental de diversos grupos da população,

ocasionados principalmente pelo isolamento social e pela mudança abrupta de rotina, além do aumento de problemas psicológicos como depressão e ansiedade (LUO *et al.*, 2020; DA SILVA; NETO, 2021). Com isso, a saúde mental das gestantes começa a preocupar, já que, mesmo em situações normais, mulheres grávidas passam por diversas mudanças mentais e físicas. O aumento de problemas psicológicos em gestantes durante a pandemia de COVID-19 é consistente com as epidemias que já ocorreram anteriormente (LEE *et al.*, 2005).

A partir disso, estudos buscaram analisar a saúde mental de gestantes durante a pandemia de COVID-19, percebendo que idade, status econômico, suporte social e realização de atividades físicas estão relacionados. É perceptível que o suporte social e a realização de atividades físicas reduzem a probabilidade de problemas psicológicos (GU *et al.*, 2020) e que gestantes mais jovens estão mais propensas à ansiedade (MATSUSHIMA; HORIGUCHI, 2020) e, ainda, a um maior sofrimento psicológico materno (BERTHELOT *et al.*, 2020). Percebeu-se que a prevalência de doenças, como ansiedade e depressão, aumentou significativamente, o que pode estar relacionado com o fato de que mulheres grávidas estão mais preocupadas com os outros do que com elas mesmas durante a pandemia (FAN *et al.*, 2021).

Realizou-se metanálise de diversos estudos a fim de entender a relação entre transtornos de depressão e ansiedade e mulheres grávidas. Dentre esses estudos, 12 relataram taxas de ansiedade – caracterizadas por comportamentos evitativo e cuidadosos, vigilância e tensão muscular – como indicadores de impacto psicológico. A prevalência geral de ansiedade em gestantes foi de 42%. Já os transtornos depressivos, que são caracterizados por tristeza, irritabilidade e sensação de vazio, com a capacidade cognitiva e física do indivíduo significativamente alteradas (DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS, 2013), foram indicadores de impacto psicológico em 14 dos estudos e apresentaram prevalência geral de 25% em gestantes. Além desses dois grandes problemas, outros sintomas foram frequentemente relatados em mulheres grávidas, como medo e estresse, sendo que esse último apresentou um escore geral alto (GU *et al.*, 2020).

Além dos problemas psicológicos, no estudo realizado por Zhang e Ma (2020) a maioria das gestantes relatou estresse financeiro (69,3%), estresse no trabalho (62,9%) e estresse doméstico (59,6%). No estudo de Zhou e colaboradores (2020), comparando gestantes com mulheres não-grávidas, as gestantes mostraram maiores níveis de insônia, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e sintomas somáticos. Além disso, tanto no estudo de Gu quanto no estudo de Zhang e Ma, as mulheres grávidas relataram sentir mais medo, apreensão



e desamparo na gestação em relação a outros momentos de suas vidas (GU *et al.*, 2020; ZHANG; MA 2020).

A partir de todos os estudos analisados, a conclusão geral é de que as gestantes são as mais afetadas psicologicamente durante o período pandêmico. Além disso, segundo o estudo conduzido por Wang e colaboradores, conclui-se que as mulheres têm maior probabilidade de apresentar sintomas de ansiedade e depressão do que os homens (WANG *et al.*, 2020). Ademais, a falta de conclusões claras sobre transmissão vertical pode deixar as mulheres grávidas ainda mais ansiosas, por não saberem o que pode ocorrer com o bebê.

### Considerações finais

As mulheres grávidas podem ser consideradas uma população vulnerável a doenças infecciosas, o que é uma informação muito importante no contexto atual da pandemia da COVID-19. Durante a pandemia da influenza espanhola, em 1918, por exemplo, 50% das mulheres grávidas infectadas por essa doença foram a óbito. Dados semelhantes foram observados em 2009, durante a pandemia da H1N1, em que mulheres grávidas eram mais propensas a ter doenças graves, hospitalização e necessidade de cuidados intensivos, quando comparadas a mulheres não grávidas. Observações parecidas também foram relatadas na ocorrência das infecções pelo SARS-CoV-1 e pelo MERS-CoV (HEALY, 2021).

Desta forma, o acompanhamento regular e intenso e os cuidados durante a gravidez são necessários para detectar precocemente as ocorrências de condições clínicas. Do mesmo modo, as intervenções de saúde pública devem ser cuidadosamente implementadas e adaptadas a esse grupo, como uma forma de reduzir a incidência de infecção e, conseqüentemente, o risco de complicações maiores (CAPOBIANCO *et al.*, 2020).

Ainda, estudos prospectivos são imprescindíveis para explicar o real risco da COVID-19 na gravidez. De forma geral, o evitamento de tratamentos desnecessários e a realização de uma triagem precoce de grávidas assintomáticas podem minimizar os efeitos adversos e as conseqüências da COVID-19 (DI TORO *et al.*, 2021; DUBEY *et al.*, 2021).

### REFERÊNCIAS

ALLOTEY, S. *et al.* Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. **BMJ**, v. 370, n. m3320, p. 1-18, 2020. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3320>.



BELLOS, I. *et al.* Maternal and perinatal outcomes in pregnant women infected by SARS-CoV-2: A meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v. 256, p. 194-204, 2021. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.11.038>.

BERTHELOT, N. *et al.* Uptrend in distress and psychiatric symptomatology in pregnant women during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, v. 99, n. 7, p. 848-855, 2020. <https://doi.org/10.1111/aogs.13925>.

CAPOBIANCO, G. *et al.* COVID-19 in pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v. 252, p. 543-558, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.006>.

DA SILVA, F. C. T.; NETO, M. L. R. Psychological effects caused by the COVID-19 pandemic in health professionals: a systematic review with meta-analysis. *Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 104, n. 7, p. 110062, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110062>.

DASHRAATH, P. *et al.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 222, n. 6, p. 521-531, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.03.021>.

DI TORO, F. *et al.* Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 27, n. 1, p. 36-46, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.007>.

DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS. Am. Psychiatr. Assoc. 5th ed. *Am. Psychiatr. Publ.*; Washington, DC: 2013. Acesso em: 8 maio 2021.

DIRIBA, K.; AWULACHEW, E.; GETU, E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. *European journal of medical research*, v. 25, n. 39, p. 1-14, set. 2020. <https://doi.org/10.1186/s40001-020-00439-w>.

DUBEY, P. *et al.* Current trends and geographical differences in therapeutic profile and outcomes of COVID-19 among pregnant women - a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*, v. 21, n. 247, p. 1-16, mar. 2021. <https://doi.org/10.1186/s12884-021-03685-w>.

DUBEY, P. *et al.* Maternal and neonatal characteristics and outcomes among COVID-19 infected women: An updated systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v. 252, p. 490-501, set. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.07.034>.

FAN, S. *et al.* Psychological effects caused by COVID-19 pandemic on pregnant women: A systematic review with meta-analysis. *Asian Journal of Psychiatry*, v. 56, n.102533, dez. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102533>.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. **Protocolo de atendimento no parto, puerpério e abortamento durante a pandemia da COVID-19.** 2020: Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/covid19/item/1028->



protocolo-de-atendimento-no-parto-puerperio-e-abortamento-durante-a-pandemia-da-COVID-19. Acesso em: 08 de maio de 2021.

GAO, Y. J. *et al.* Clinical features and outcomes of pregnant women with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, v. 20, n.564, p. 1-11, ago. 2020. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05274-2>.

GOH, X. L. *et al.* Incidence of SARS-CoV-2 vertical transmission: a meta-analysis. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, v. 106, n. 1, p. 112-113, jan. 2021. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-319791>.

GU, X. X. *et al.* How to prevent in-hospital COVID-19 infection and reassure women about the safety of pregnancy: experience from an obstetric center in China. *Journal of International Medical Research*, v. 48, n. 7, p. 1-12, jul. 2020. <https://doi.org/10.1177/0300060520939337>.

HEALY, C. M. COVID-19 in Pregnant Women and Their Newborn Infants. *JAMA Pediatrics*, abr. 2021. doi:10.1001/jamapediatrics.2021.1046.

JING, Y. *et al.* Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Molecular Human Reproduction*, v. 26, n. 6, p. 367-373, jun. 2020. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaaa030>.

JUNG, A.; SCHUPPE, H. C. Influence of genital heat stress on semen quality in humans. *Andrologia*, v. 39, n. 6, p. 203-15, jan. 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2007.00794.x>.

KOTLYAR, A. M. *et al.* Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, v.224, n.1, p.35-53.e.3, jan. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.049>.

LEE, C. H. *et al.* The immediate effects of the severe acute respiratory syndrome (SARS) epidemic on childbirth in Taiwan. *BMC Public Health*, v. 5, n.30, p. 1-7, abr. 2005. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-5-30>.

LI, D. *et al.* Clinical characteristics and results of semen tests among men with Coronavirus Disease 2019. *JAMA Network Open*, v. 3, n. 5:e208292, p. 1-3, jun. 2020. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8292>.

LUO, M. *et al.* The psychological and mental impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on medical staff and general public – a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, v. 291, n.113190, set. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113190>.

MATSUSHIMA, M; HORIGUCHI, H. The COVID-19 pandemic and mental well-being of pregnant women in Japan: need for economic and social policy interventions. *Disaster Medicine and Public Health Preparedness*, p. 1-6, set. 2020. <https://doi.org/10.1017/dmp.2020.334>.

MEHTA, P. *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*, v. 396, n. 10229, p. 1033-1034, mar. 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).



NEEF, V. *et al.* Characterization of neonates born to mothers with SARS-CoV-2 infection: Review and meta-analysis. *Pediatrics and Neonatology*, v. 62, n.1, p. 11-20, jan. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2020.10.001>.

NOVOA, R. H. *et al.* Maternal clinical characteristics and perinatal outcomes among pregnant women with coronavirus disease 2019. A systematic review. *Travel Medicine and Infectious Disease*, v. 39, n. 101919, jan. fev. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101919>.

PETTIROSSO, E. *et al.* COVID-19 and pregnancy: A review of clinical characteristics, obstetric outcomes and vertical transmission. *The Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, v. 60, n. 5, p. 640-659, out. 2020. <https://doi.org/10.1111/ajo.13204>.

REIS, F. M. *et al.* Angiotensin-(1-7), its receptor Mas, and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human ovary. *Fertility and Sterility*, v. 95, n. 1, p. 176-81, jan. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.06.060>.

SHI, L. *et al.* Laboratory Abnormalities in Pregnant Women with Novel Coronavirus Disease 2019. *American Journal of Perinatology*, v.37, n. 10, p. 1070-1073, 2020. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712181>.

SINGH, B. *et al.* Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and its effect on gametogenesis and early pregnancy. *American Journal of Reproductive Immunology*, v. 84, n. 5, p. e13351, nov. 2020. <https://doi.org/10.1111/aji.13351>.

UYGUN-CAN, B; ACAR-BOLAT, B. Clinical Properties and Diagnostic Methods of COVID-19 Infection in Pregnancies: Meta-Analysis. *Biomed Research International*, v. 2020, n. 1708267, p. 1-8, set. 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/1708267>.

VERMA, S.; SAKSENA, S.; SADRI-ARDEKANI, H. CE2 Receptor Expression in Testes: Implications in COVID-19 Pathogenesis. *Biology of Reproduction*, v. 103, n. 3, p. 449-451, maio 2020. <https://doi.org/10.1093/biolre/iaaa080>.

WANG, C. *et al.* Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 17, n. 5, p. 1729, mar. 2020. <https://doi.org/10.3390/ijerph17051729>.

WYLIE, K. M. *et al.* The vaginal eukaryotic DNA virome and preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 219, n. 2, p. 189.E1-189.E12., ago. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.04.048>.

XU, J. *et al.* Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biology of Reproduction*, v. 74, n. 2, p. 410-416, fev. 2006. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.105.044776>.

YANG, Z.; LIU, Y. Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: A Systematic Review. *American Journal of perinatology*, v. 37, n. 10, p. 1055-1060, maio 2020. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712161>.



YEE, J. *et al.* Clinical manifestations and perinatal outcomes of pregnant women with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, v. 10, n. 18126, p.1-7, out. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75096-4>.

ZHANG, Y.; MA, Z. F. Psychological responses and lifestyle changes among pregnant women with respect to the early stages of COVID-19 pandemic. *International Journal of Social Psychiatry*, v. 00, n. 0, p. 1-7, ago. 2020. <https://doi.org/10.1177/0020764020952116>.

ZHENG, Q. L.; DUAN, T.; JIN, L. P. Single-cell RNA expression profiling of ACE2 and AXL in the human maternal–Fetal interface. *Reproductive and Developmental Medicine*, v. 1, n. 4, p.7-10, fev. 2020. <https://www.repdevmed.org/text.asp?2020/4/1/7/278679>.

ZHOU, Y. *et al.* The prevalence of psychiatric symptoms of pregnant and non-pregnant women during the COVID-19 epidemic. *Translational Psychiatry*, v. 10, n. 319, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-01006-x>.



## CAPÍTULO 12- IDOSOS E COVID-19

Thamara Graziela Flores<sup>1,2,3</sup>

Ana Cristina Gulart<sup>2</sup>

Liege Camargo Alves Kurre<sup>1,4</sup>

Euler Esteves Ribeiro<sup>5</sup>

Melissa Agostini Lampert<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Laboratório de Biogenômica, Departamento de Morfologia- Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria-RS.

<sup>2</sup>Grupo de Pesquisa Envelhecimento Complexidade e Interdisciplinaridade em Saúde- Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria-RS

<sup>3</sup>Programa de Pós-Graduação em Farmacologia- Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria-RS.

<sup>4</sup>Programa de Pós-Graduação em Gerontologia- Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria-RS.

<sup>5</sup>Fundação Universidade Aberta da Terceira Idade (FUNATI), Manaus- AM.

**Resumo:** O envelhecimento populacional é um fenômeno mundial, em ênfase a todos os estudos relacionados ao envelhecimento nas últimas décadas, após a pandemia da Covid-19, novos direcionamentos estão tomando forma, em virtude dos idosos serem o grupo etário mais vulnerável e de maior taxas de mortalidade por esta doença, desta forma entender o quanto o envelhecimento e os motivos pelos quais estes indivíduos são mais expostos a eventos adversos da Covid-19, é essencial para que medidas preventivas a agravos sejam adotadas. O objetivo deste capítulo é entender a relação entre a maior letalidade em idosos pela Covid-19.

**Palavras-chave:** Infecções por Coronavírus; idosos; envelhecimento.

### Epidemiologia do letalidade da Covid-19 em idosos

Os idosos, representam a maior letalidade da Covid-19, além do grupo com maior taxa de internações e perdas funcionais relacionadas a infecção viral. Entre as alterações podem ser citadas, mudanças no sistema imunológico, idade avançada e multimorbidades (Figura 1).





**Figura 1:** Fatores de risco no idosos para desfecho adverso  
 Fonte: Autores

Quanto à mortalidade, o estudo de Yang *et al.* (2020), que aconteceu na China, analisou 4021 casos, identificando que destes 1.052 (26,2%) tinham 60 anos ou mais, e a mortalidade destes pacientes foi de 5,3%. Este dado foi significativamente superior ao de pacientes com menos de 60 anos, onde foi de 1,4%. Já a coorte de Liu (2020)<sup>1</sup>, no estudo com 56 pacientes com COVID-19, identificou que 5,56% dos idosos foram a óbito, enquanto no grupo de jovens 5,26%. Dada esta proporção, os pacientes com grau elevado para gravidade por pneumonia pelo SARS-CoV-2 foi significativamente maior no grupo de idosos, em relação ao grupo de jovens e de indivíduos de meia-idade ( $p < 0,05$ ). Estes estudos demonstram em caráter prático o que Gorzoni *et al.* (2013)<sup>24</sup> deixa explícito, onde as doenças infecciosas têm grande responsabilidade na morbimortalidade dos idosos. Nessa parcela da população o risco de infecção é maior devido à resposta imune inata e a manifestação atípica das doenças.

Machado *et al.* (2020), demonstra em sua pesquisa dados relacionados aos óbitos ocorridos pelo SARS-CoV-2, requerem uma reflexão sobre os indivíduos residentes em instituições de longa permanência para idosos (ILPI). Isso, devido as condições clínicas que estes idosos tendem a apresentar em decorrências das doenças crônicas associadas ou não ao processo de senescência. O mesmo autor, através de seus achados traduz esses óbitos, os quais perfazem 61,9% de todos os 175.435 óbitos por COVID-19 em idosos. Isso reverbera a

importância de cuidados para prevenção da disseminação do vírus, pois se não houver medidas eficazes de contenção favorecerá o contágio do SARS-Cov-2 entre os idosos residentes.

Corroborando com esse estudo, os achados de Moraes *et al* (2020), em relação a forma de disseminação e detecção precoce, das possíveis formas de transmissibilidade a esses idosos, que residem em ILPI. O autor compartilha dados associados aos principais fatores de risco para infecção pelo SARS-Cov-2, associados a uma maior morbimortalidade.

Wu *et al.* (2020) concluiu em seu estudo que a idade avançada está associada com o maior risco de desenvolvimento da SDRA seguida de morte, isso se dá provavelmente devido a resposta do sistema imunológico ser menos rigorosa.

Então, Wu *et al.* (2020), identificou em seu estudo que idosos acima de 65 anos pertencem a faixa etária que mais apresentava complicações pertinentes ao COVID-19. Sendo que destes pacientes, 85,54% tinham doenças pré-existentes e com isso apresentando um quadro clínico grave.

Yu *et al.* (2020), que analisou um grupo familiar, e identificou o único óbito sendo de um homem de 88 anos, já acamado e com doenças prévias. Essas patologias pré-existentes estão associadas a modificações do sistema imune inato, juntamente com redução de importantes funções celulares. Esses fatores podem surgir de agentes estressores diversos como “agentes físicos (calor, radiação gama), químicos (radicais livres), biológicos (vírus, bactérias) e psicológicos (depressão, estresse)”, descreve Bauer (2019).

Além dos idosos serem considerados grupo populacional mais afetado, também estão os indivíduos com doenças crônicas como diabetes, hipertensão arterial, doenças autoimunológicas, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, entre outras. Nessa perspectiva, emerge o caso de um grupo familiar onde o único paciente a falecer era pontualmente um idoso, com doença pulmonar e cardíaca, que associada ao COVID-19, o que permitiu a progressão da doença e o agravamento das suas funções vitais (YU *et al.*, 2020).

### **Principais manifestações clínicas associadas a pacientes idosos**

Devido ao aumento exponencial no número de casos associado ao risco elevado de complicações como a síndrome respiratória (FREITAS, 2020). Em grande destaque, aparecem os idosos, como o grupo mais suscetível à infecção pelo COVID-19, isso diretamente ligado a maior prevalência de patologias pré-existentes associadas à idade avançada.

Cheng *et al.* (2020), fez sua análise na Província de Henan, com intuito de estudar as características epidemiológicas do COVID-19 naquela região. Foram analisados 1097 pacientes com doença confirmada, a média de idade destes, foi de 46 anos, entretanto a média



da mortalidade foi aos 72 anos, sendo que 76% dos óbitos eram de homens. Dentre os principais sintomas, 605 destes pacientes apresentaram de forma geral, febre (553 casos, 91,4%), debilitação (44 casos, 7,3%), tosse (110 casos, 18,2%), expectoração (19 casos, 3,1%), calafrios (6 casos, 1,0%). ), arrepio (7 casos, 1,2%), nariz escorrendo (21 casos, 3,5%), nariz entupido (8 casos, 1,3%), ressecamento e dor de garganta (24 casos, 4,0%), dor de cabeça (21 casos, 3,5%) ), dor no peito (6 casos, 1,0%), anelção (18 casos, 3,0%) e sintoma gastrointestinal (21 casos, 3,5%).

No estudo de Liu (2020b), a sintomatologia do COVID-19, segue o mesmo perfil da população de Henan, onde os grupos de adultos jovens, adultos e idosos, apresentaram os mesmos sinais e sintomas. Ressaltando, um importante diferencial entre eles, os idosos necessitavam mais frequentemente de suporte respiratório e como a ventilação mecânica.

Lescure *et al.* (2020) relata o caso de um idoso de 80 anos de idade, que apresenta uma rápida evolução, apresentando falência de múltiplos órgãos. Este mesmo paciente apresentou uma carga viral com disseminação sistêmica do vírus, incluindo detecção de vírus a nível plasmático. De encontro com este estudo de caso, fica relevante ressaltar o processo da imunossenescência, onde ocorre a diminuição da capacidade de resposta frente a um processo infeccioso. Pois ocorre uma importante elevação de mediadores inflamatórios circulantes, que podem estar associados também há presença de doenças crônico-degenerativas. Entretanto a imunossenescência sozinha não explica a gravidade do COVID-19.

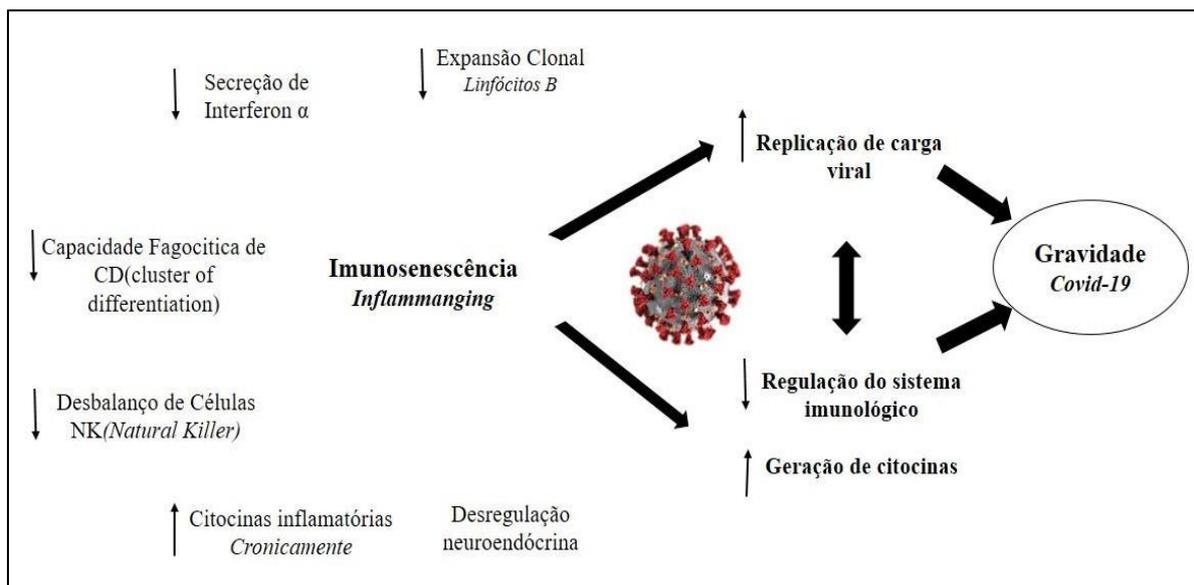
### **Imunidade e Envelhecimento**

O sistema imunológico em idosos, da mesma forma que outros sistemas sofre modificações, em linhas gerais, ocorrem remodelações como a redução de alguns parâmetros, entre eles o número de células imunes e a atrofia de órgãos alvo como o baço. Fenômeno denominado de Imunossenescência, estas alterações ocorrem principalmente devido a mudanças moleculares ocasionadas pela carga de estresse fisiológico ao longo do tempo, como a produção de radicais livres e mudanças hormonais (ALVES e BUENO, 2019; VALLEJO, 2017).

As consequências destas alterações, ficaram visíveis durante a pandemia, pois acarretam em idosos a maior suscetibilidade às infecções respiratórias, neoplasias, doenças autoimunes e cardiovasculares. Além das alteração fisiológica, outros fatores impactam na imunidade dos idosos, como a associação entre a idade e a existência de doenças crônicas (TAVARES, 2020).



Entre as alterações mais são a desregulação neuroendócrina o que repercute na habilidade dos linfócitos T em secretar interleucina-2 (IL-2), sendo que esta é uma proteína responsável pelo aumento da resposta de hipersensibilidade, geração de células citotóxicas e estimulação da proliferação de linfócitos-B. Além da diminuição da secreção de IL-2, ocorre deficiência dos mecanismos regulatórios de ativação linfocitária que permitem que uma célula ativada continue a produzir depois do estímulo cessado, aumentando a quantidade de outras interleucinas, como 1B e 6 (IL-1B e IL-6), e do fator de necrose tumoral alfa, relacionados ao catabolismo proteico e da perda de massa muscular, outras alterações podem ser observadas na Figura 2 (FRIED; WALSTON, 2003; DUARTE; LEBRÃO, 2011).



**Figura 2:** Relação entre imunidade e Covid-19  
 Fonte: Adaptada de Tavares *et al.* (2020).

Outro fator marcante relacionado ao sistema imunológico foi o encontrado por Yanjun Yuan *et al.* (2020), trazem o caso de alguns pacientes idosos apresentarem reativação nos testes para vírus, antes negativos para SARS-CoV-2. No processo de envelhecimento há também alteração na produção de anticorpos contra novos antígenos, como por exemplo a vacina anual para influenza, onde indivíduos adultos jovens apresentam resposta vacinal superior aos idosos (BAUER, 2019).

Desta forma, a soma entre a idade, estresses fisiológico e multimorbidades, tornam a imunosenescência algo mais acentuado, tornando os idosos, a maior incidência e gravidade nas doenças infecciosas, como na Covid-19 (ALVES; BUENO, 2019).

Assim, identificamos que para os pacientes idosos que possuem diagnóstico por COVID-19, é indispensável o bom funcionamento do sistema imunológico, principalmente na

manutenção da homeostase corporal após uma infecção de grande porte. Sendo que os fatores de risco para os idosos vão além da idade, considerando desde seu estado basal e a presença de doenças crônicas pré-existentes.

### **Idosos e a depressão/ansiedade na COVID-19**

O enfrentamento desta realidade em que a população mundial está inserida trouxe à tona um misto de sentimentos. Isso, muito em virtude dos meios de comunicação, do elevado número de redes sociais e o acesso fácil as informações. Mas o que isso quer dizer?? Esse número gigantesco de informações diárias, de fontes diversas, muitas vezes sem respaldo técnico e/ou científico faz com que a população entre em um sofrimento constante e duradouro, e com isso emergem as doenças emocionais.

Dentre estas, a depressão e ansiedade têm sido apontadas como umas das maiores complicações relacionadas ao isolamento social decorrente da Covid-19. Os casos depressivos podem surgir a partir de causas distintas, como genética, ambiental, biológica entre outras. Os idosos tem maior chance de desenvolver transtornos de humor, a depressão tardia é um exemplo disso, podendo ser crônica ou desencadeada em períodos específicos. Ainda, idosos com alterações vasculares cerebrais tendem a apresentar maiores complicações, entre elas a manifestação de demência associada (FRANK; RODRIGUES, 2017).

O estudo de Romero *et al.* (2021) demonstra que metade dos idosos participantes referem sentimento de solidão, tristeza e depressão devido distanciamento social, sendo mais frequente nas mulheres idosas. Outro ponto relevante foi a ansiedade e nervosismo, durante a pandemia, surge na fala de um a cada três idosos entrevistados, também sendo em maior número no sexo feminino. Os mesmos autores mostram que 66,3% dos idosos entrevistados que nunca se sentiram tristes ou depressivos, coincidentemente nunca se sentiram isolados, ou seja, os idosos que adotaram o isolamento social apresentaram maior tendência aos sentimentos de tristeza e solidão. Ainda, Barros *et al.* (2020) mostra que 40% dos brasileiros participantes apresentaram sentimento de tristeza/depressão e destes 50% apresentaram ansiedade/nervosismo com certa frequência durante a Pandemia. Estes achados, foram, mas expressivos em mulheres e pessoas com diagnóstico prévio de depressão.

Deste modo, é relevante explicitar o quanto o apoio familiar e social é imprescindível no processo de envelhecimento. Em suma, o apoio prestado pelo familiar tem o papel de colaborar na readaptação as alterações fisiológicas, econômicas e sociais decorrentes das perdas causadas pelo avanço da idade (BRAGA e CALLEGUILLOS, 2014). Gloster *et al.*



(2020) corrobora com esta perspectiva, pautando o apoio social como preditor para depressão, juntamente com mal funcionamento familiar.

A ansiedade é compreendida como “medo” do futuro, ou seja, precipitar riscos futuros, independente da fase da vida, estes receios permanecem presentes (CARVALHO; MELLO; SOBRINHO, 2020). Visto isso, a correta avaliação e identificação do nível de ansiedade e medo a que este idoso está exposto é um dos desafios dos profissionais assistentes, visto o risco de complicações clínicas associadas a estes distúrbios emocionais.

Visto isso, ações de caráter preventivo e terapêutico surgem com intuito de reduzir os sintomas, como apresenta Ferreira (2021) que utiliza a Internet como ferramenta de apoio aos idosos em isolamento domiciliar. Foi possível verificar que os idosos que realizaram

Zhu *et al.* (2020) mostra uma parcela significativa de complicações psicológicas pós-covid-19, onde uma grande parte dos sobreviventes apresentaram alterações funcionais e emocionais na alta hospitalar. O ponto relevante descrito foi a gravidade da doença o que acaba debilitando muito o paciente, gerando angústia e ansiedade, principalmente no momento da alta hospitalar. Essas limitações funcionais reverberam no psicológico dos pacientes e remetem a necessidade de acompanhamento não só da saúde física, mas principalmente da saúde mental.

Estes achados demonstram a magnitude do que a população mundial está vivenciando, onde o isolamento social passa a ser a maior forma de evitar o contágio pelo SARS-CoV-2, mas acaba expondo a população a outras mazelas. Visto isso, a busca por estratégias que visem a preservação e a recuperação da saúde mental passam a ser novos pontos de partida neste contexto pandêmico.

### **Ageismo e COVID-19**

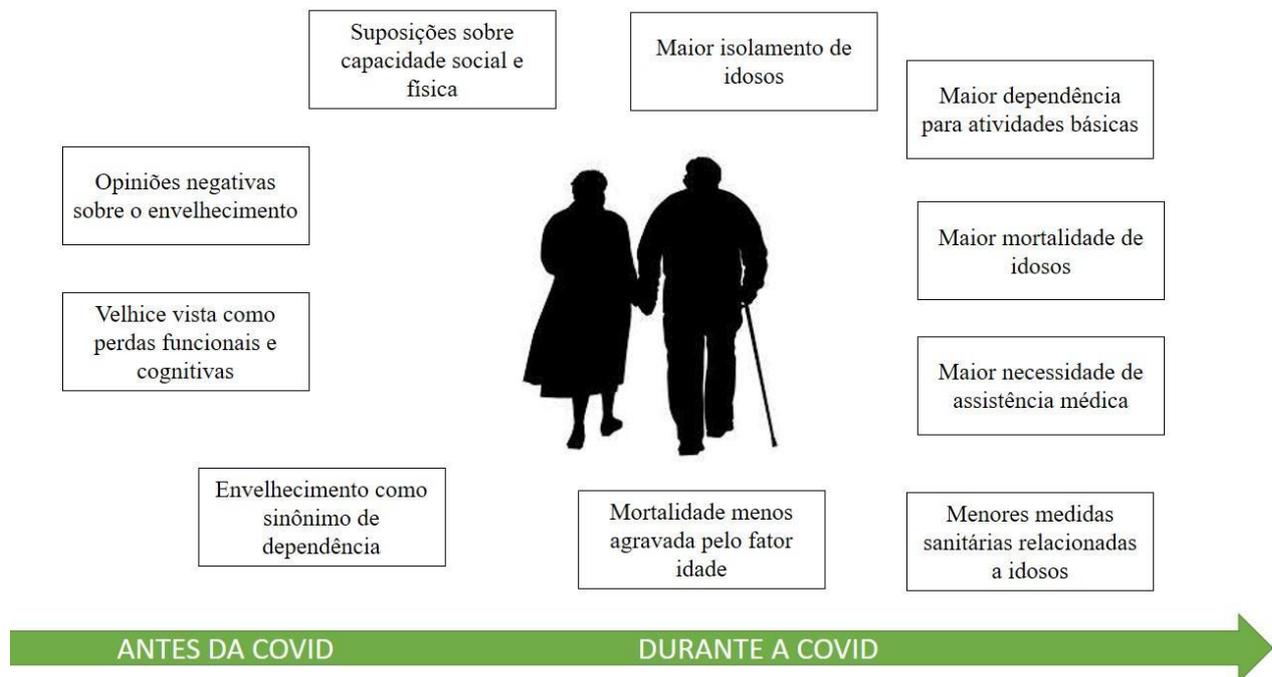
A pandemia, trouxe à tona questões relacionadas ao preconceito contra idosos, o termo “Ageismo” é um neologismo originário da língua inglesa (*ageism*), utilizado pela primeira vez as 1969, pelo psiquiatra norte americano Robert Butler.

O termo originariamente foi utilizado para descrever preconceito de um grupo de idade contra outros grupos de idade, ou como toda forma de estereotipia e de discriminação contra pessoas com base na idade cronológica (BUTLER, 1969).

O termo ageismo foi mais tardiamente classificado como intolerância, tanto em relação às pessoas idosas, como à velhice e ao processo do envelhecimento, estabelecendo como alterações no padrões sociais como isolamento ou a aceitação de morte precoce, quando esta ocorrer em idosos (SILVA *et al.*, 2021).



Na pandemia uma das formas de identificação do Ageísmo, foi no dispêndio de tratamentos em idosos, mesmo estes sendo os mais vulneráveis biologicamente ao vírus, e apresentando maiores taxas de mortalidade, os quais, em idosos com 80 anos cerca de 14,8% dos infectados morrem, entre 70 e 79 anos a porcentagem foi de 8,0% e 8,8% entre aqueles de 60 a 69 anos (taxa 3,82 vezes maior que a média geral da população) (BARBOSA *et al.*, 2021).



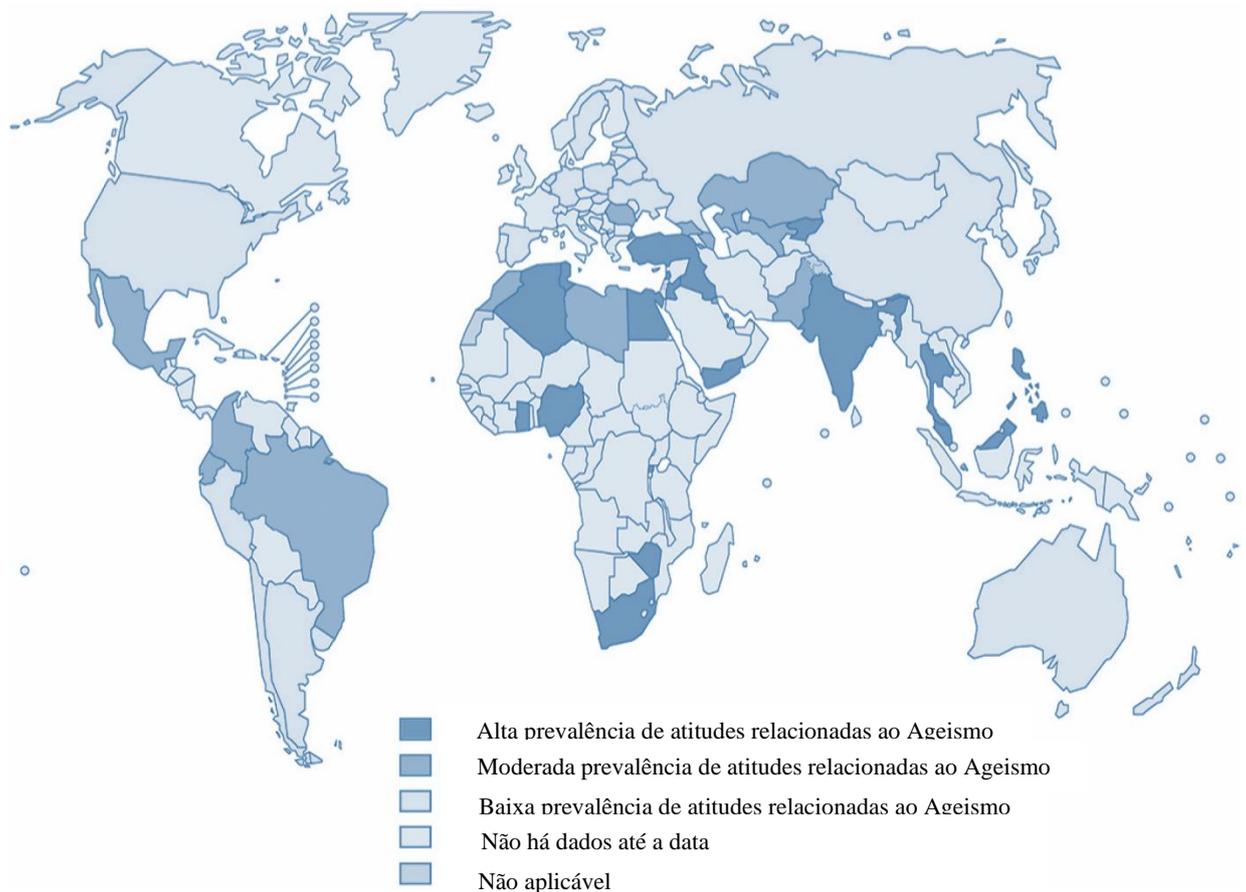
**Figura 3:** Manifestações relacionadas ao Ageísmo antes e após a pandemia  
 Fonte: Elaborada pelos autores deste capítulo

Como mostrado na figura 3, as manifestações sociais acerca do envelhecimento antes da COVID-19, eram devido aos declínios funcionais e fisiológicos acentuados pelas doenças e agravos destes indivíduos, que aumentavam sua dependência e perda de autonomia, entretanto na pandemia, as divulgações midiáticas, exarcebaram o ageísmo, como a diminuição da impotancia do Coronavírus, devido a ter maiores agravos relacionados a indivíduos acima de 60 anos, deixando a mortalidade do vírus, como relacionada apenas ao envelhecimento.

Por maiores taxas de letalidade em idosos, as morbidades relacionadas, não ocorreram apenas neste grupo etário, mudanças epidemiológicas na mortalidade, ocorreram com maior frequência após a vacinação, deixando visualmente mais expostos os agravos da COVID-19 não apenas em idosos, visto que estes grupos etários foram priorizados.

Uma relatório publicado na revista Lancet, por Mikton e colaboradores em março de 2021, trás o mapa mundial (Figura 4) conforme as atitudes relacionadas ao Ageísmo e o impacto na saúde, pode-se analisar que os países com maiores prevalências foram aqueles que

possuíram maior mortalidade pela COVID-19. Como é o caso do Brasil, que apresenta-se em como uma dos países com maior presença de Ageísmo e também de maior mortalidade.



**Figura 4:** Mapa mundial representando atitudes relacionadas ao Ageísmo contra idosos

Fonte: Adaptado de Mikton *et al.* (2021).

Os danos causados pelo Ageísmo, vão além dos psicológicos, como a depressão ou maior isolamento de idosos, mas também a maior taxa de letalidade, além de maiores gastos com saúde, em vista de que quanto maior a exposição ao Coronavírus, maior é a necessidade de hospitalizações e assistências de saúde.

### Considerações Finais

É possível analisar neste capítulo, que os idosos são grupos de risco para desenvolver desfechos desfavoráveis durante a pandemia do COVID-19, entre eles maior quantidade de internações, tempo de hospitalização e óbitos. Principalmente devido às características fisiológicas que este grupo etário apresenta, avaliando seu estado basal e suas doenças crônicas.

Os exemplos disto os indivíduos com doenças crônicas tiveram maior taxa de mortalidade, associada ao seu processo de senescência.

Ao estabelecer as análises deste estudo, foi possível identificar que as doenças crônicas, associadas à infecção pelo SARS-CoV-2 aumentam as chances de mortalidade nos idosos. Outro fator relevante no estudo é o papel do sistema imunológico no processo de envelhecimento, pois quando mais fortalecido este sistema, melhor será a resposta imune às agressões fisiológicas e ambientais.

A imunossenescência, aparece como um ponto relevante para novos estudos, pois aparece diretamente ligada ao processo de envelhecer. Para qualidade deste processo, ficou explícita a importância da “qualidade de vida, ao longo da vida”, pois cada agente estressor é responsável por sequelas posteriores, sendo apresentadas como doenças crônicas, emocionais, entre outros.

Portanto, ao trazer estes marcadores de risco a saúde dos idosos diante do enfrentamento da COVID-19, fica evidente a necessidade e a importância de novos estudos, com intuito de dirimir incertezas referentes as causas e consequências desta Pandemia.

## REFERÊNCIAS

3º OPAS (Organização Pan-Americana de Saúde) Brasil. Disponível em: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875). Acesso em: 18/05/2020.

ALVES, A. S.; BUENO, V. Imunossenescência: participação de linfócitos T e células mieloides supressoras nas alterações da resposta imune relacionadas ao envelhecimento. **Einstein**, São Paulo, v. 17, n. 2, p. 1-5. Mai. 2019. [https://doi.org/10.31744/einstein\\_journal/2019rb4733](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2019rb4733)

BARBOSA, I. R. *et al.* Incidence of and mortality from COVID-19 in the older Brazilian population and its relationship with contextual indicators: an ecological study. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 23, n. 01. 2020. [Acessado 5 Junho 2021] , e200171. doi: <https://doi.org/10.1590/1981-22562020023.200171>.

BARROS, M. B. A. *et al.* Relato de tristeza/depressão, nervosismo/ansiedade e problemas de sono na população adulta brasileira durante a pandemia de COVID-19. **Epidemiol. Serv. Saude**, Brasília, v. 29, n. 4:e2020427, 2020. doi: 10.1590/S1679-49742020000400018.

BAUER, ME. **Imunossenescência: Envelhecimento do sistema imune**. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2019. Recurso on-line (292p).

BRAGA, C. GALLEGUILLOS, T. G. B. **Saúde do adulto e do idoso**. São Paulo: Érica, 2014.



CAMARANO, A.A. Dependendo da renda dos idosos e do coronavírus: órfãos ou recém-pobres? **Cien Saude Colet.**, v. 25, n. 2, p. 4169-4176. Out. 2020. doi: 10.1590/1413-812320202510.2.30042020.

CARVALHO, M. H.; MELLO, M. L.; SOBRINHO, R. A.B. Manejo do Idoso com Ansiedade. *In*: Diniz, L. R. (orgs). **Geriatrics**. Rio de Janeiro: Medbook, 2020.

DZIECHCIAŻ, M.; FILIP, R. Determinantes biológicos psicológicos e sociais da velhice: aspectos biopsicossociais do envelhecimento humano. **Ann Agric Environ Med.**, v. 21, n. 4, p. 835–838. 2014. doi: 10.5604 / 12321966.1129943.

FRANCESCHI, C. *et al.* Inflamação: um novo ponto de vista imunológico-metabólico para doenças relacionadas à idade. **Nat Rev Endocrinol**, v. 14, p. 576-590. 2018. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0059-4>

FRANK, M. H.; RODRIGUES, N. L. Depressão, Ansiedade, outros Transtornos Afetivos, Suicídio. *IN*: FREITAS, E. V.; PY, L. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p. 946-976.

FREITAS, A.R.R.; NAPIMOGA, M.; DONALISIO, M.R. Análise da gravidade da pandemia de Covid-19. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 29, n. 2. Apr. 2020. doi:<https://doi.org/10.5123/s1679-49742020000200008>.

GARIBALD, B. T. *et al.* Patient Trajectories Among Persons Hospitalized for COVID-19 A Cohort Study. **Ann Intern Med**, v. 174, n. 1, p. 33-41. Jan. 2121. doi: <https://doi.org/10.7326/m20-3905>.

GLOSTER, A. T. *et al.* Impact of COVID-19 pandemic on mental health: An international study. **PLoS ONE**, v. 15, n. 12: e0244809. Dec. 2020. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244809>

GORZONI, M.L. *et al.* Comorbidade, Multimorbidade e Apresentações Atípicas das Doenças nos Idosos. *In*: Freitas, E. V. *et al.* **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. Cap 92, p. 1321-1340. doi: <https://doi.org/10.1590/1413-81232020259.20382020>

HUANG C. *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel Coronavirus in Wuhan, China. **Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506. Fev. 2020. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)

LEE, P. I.; HSUEH, P. R. Emerging threats from zoonotic Coronaviruses—from SARS and MERS to 2019-nCoV. **J Microbiol Immunol Infect**, v. 53, p. 30011-30016. Jun. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.02.001>.

LESCURE, F. X. *et al.* Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. **Lancet Infect Dis**, v. 20, n. 6, p. 697-706. Jun. 2020. doi: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30200-0](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30200-0)



LESCURE, F. X. *et al.* Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. **Lancet Infect Dis**, v. 20, n. 6, p. 697-706. Jun. 2020. doi: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30200-0](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30200-0)

LIMA-COSTA, M. F. *et al.* Distanciamento social, uso de máscaras faciais e lavagem das mãos entre os participantes do Estudo Longitudinal Brasileiro do Envelhecimento: a iniciativa ELSI-COVID-19. **Cad Saude Publica.**, v. 36, n. 3. Dez. 2020. doi: 10.1590/0102-311X00193920.33053062.

LIU, K. *et al.* Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. **The Journal of infection**, v. 80, n. 6, p.14–18. Jun. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.005>.

LIVINGSTON E, BUCHER K, REKITO A. Coronavírus disease 2019 and influenza. **Journal of the American Medical Association – JAMA**, v. 323, n. 12. Mar. 2020. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2633>

MACHADO, C. J. *et al.* Estimativas do impacto do COVID-19 na mortalidade de idosos institucionalizados no Brasil. **Cien Saude Colet.**, v. 25, n. 9, p. 3437-3444. Set. 2020. doi: <https://doi.org/10.1590/1413-81232020259.14552020>.

MIKTON, C. *et al.* Ageism: a social determinant of health that has come of age. **Lancet.**, v. 10, n. 397, p. 333-1334. Apr. 2021. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00524-9.

MORAES, E.N. *et al.* COVID-19 em unidades de cuidados de longa duração para idosos: rastreamento laboratorial e estratégias de prevenção da disseminação de doenças. **Cien Saúde Colet.**, v. 25, n. 9, p. 3445-3458. Set. 2020.

MORAES, E.N. *et al.* COVID-19 em unidades de cuidados de longa duração para idosos: rastreamento laboratorial e estratégias de prevenção da disseminação de doenças. **Cien Saúde Colet.**, v. 25, n. 9, p. 3445-3458. Set. 2020.

NEUMAN, B.W. *et al.* Supramolecular architecture of severe acute respiratory syndrome coronavirus revealed by electron cryomicroscopy. **J. Virol.** 2006, v. 80, n. 16, p. 7918–7928. doi:10.1128/JVI.00645-06.

OLIVEIRA, D. C. *et al.* Difficulty in performing activities of daily living and the need for help in older adults: evidence on social distancing models from the ELSI-COVID-19 initiative. **Cad Saúde Pública**, v.36, n. 3. Dec. 2020. doi: 10.1590/0102-311X00213520.

PAWELEC, G. Immunosenescence: impact in the young as well as the old? **Mechanisms of ageing and development**, v. 108, n. 1, p. 1–7, 1999. [https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(99\)00010](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(99)00010).

PETRETTO, D. R.; PILI, R. What Is the Role for Elderly People? **Geriatrics**, v. 5, n. 25. Apr 2020. doi: <https://doi.org/10.3390/geriatrics5020025>

PIOVEZAN, R.; RIBEIRO, S. Inflammaging: inflamação sistêmica e de baixo grau decorrente do envelhecimento. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia; 2016. Disponível em: [http://sbgg.org.br/wp-content/uploads/2014/11/18761A-Separata\\_Inflammaging.pdf](http://sbgg.org.br/wp-content/uploads/2014/11/18761A-Separata_Inflammaging.pdf). Acesso em: 05/05/2021.



RICHMAN, D. D.; WHITLEY, R. J.; HAYDEN, F. G. **Clinical virology**, 4th ed. Washington: ASM Press, 2016.

ROMERO *et al.* Idosos no contexto da pandemia COVID-19 no Brasil: efeitos sobre saúde, renda e trabalho. **Cad Saúde Pública**, v. 37, n. 3. Mar. 2021. doi: 10.1590/0102-311X00216620.

ROMERO, D. E. *et al.* Idosos no contexto da pandemia da COVID-19 no Brasil: efeitos nas condições de saúde, renda e trabalho. **Cad. Saúde Pública**, v. 37, n. 3: e00216620, 2021. doi: 10.1590/0102-311X00216620

SILVA, M. F. *et al.* Ageism against older adults in the context of the COVID-19 pandemic: an integrative review. **Revista de Saúde Pública**, v. 55. 2021 Acessado: 5 Junho 2021, Disponível em: <<https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2021055003082>>. Epub 14 Abr 2021. ISSN 1518-8787. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2021055003082>.

TAVARES D. *et al.* Prevalência de morbidades autorreferidas e fatores associados entre idosos comunitários de Uberaba, Minas Gerais, Brasil. **Ciênc. saúde coletiva**, v. 24, n. 9, p. 3305-3313. <https://doi.org/10.1590/1413-81232018249.31912017>

VALLEJO, A. N. Immune remodeling: lessons from repertoire alterations during chronological aging and in immune-mediated disease. **Trends Mol Med**, v. 13, n. 3, p. 94-102. Mar. 2007. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2007.01.005>

VEIGA, A. M. V. Imunidade e Envelhecimento. *In*: Freitas, E. V. et al. **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. Cap 79, p. 1274-1286.

WU, C. *et al.* Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. **JAMA Intern Med.**, v. 180, n. 7, p. 934-943. Jul. 2020.

WU, J. *et al.* Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). **J Intern Med.** V. 288, n. 1, p. 128-138. Jul. 2020. <https://doi.org/10.1111/joim.13063>

YANG, Y., *et al.* Epidemiological and clinical features of the 2019 novel Coronavírus outbreak in China. **Med Rxiv**, Fev. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021675>.

YU P *et al.* A familial cluster of infection associated with the 2019 novel Coronavírus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period. **J Infect Dis.**, v. 221, n. 11, p. 1757-1761. May. 2020. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa077>.

YU, P. *et al.* A familial cluster of infection associated with the 2019 novel Coronavírus indicating potential person-to-person transmission during the incubation period. **J Infect Dis.**, v. 221, n. 11, p. 1757-1761. May. 2020. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa077>.

YUAN, Y.; WANG, N.; OU, X. Caution should be exercised for the detection of SARS-CoV-2, especially in the elderly. **Med Virol.**, v. 92, n. 9. Mar. 2020. <https://doi.org/10.1002/jmv.25796>.



ZHOU, F. *et al.* Clinical course and risk factors for mortality in hospitalized patients with COVID-19. **American College of Cardiology**. Mar. 2020. Disponível em: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/journal-scans/2020/03/16/14/04/clinical-course-and-risk-factors-for-mortality> Acesso em: 04/03/2021.

ZHU, S. *et al.* Prevalence and risk factors of disability and anxiety in a retrospective cohort of 432 survivors of Coronavirus Disease-2019 (Covid19) from China. **PLoS ONE**, v. 15, n. 12: e0243883. Dec. 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243883>



## GLOSSÁRIO

**ABO:** Sistema de categorização da tipagem sanguínea

**Aborto :** Interrupção da gravidez é a interrupção de uma gravidez resultante da remoção de um feto ou embrião antes de este ter a capacidade de sobreviver fora do útero;

**Acetilcolina:** Tipo de neurotransmissor

**Ageusia:** Ausência de paladar

**Alvéolo pulmonar:** Região do pulmão onde ocorre a troca gasosa

**Anosmia:** Ausência de olfato

**Anedonia:** Incapacidade de sentir prazer em atividades normalmente agradáveis

**Angiotensinas:** é um hormônio peptídico que causa vasoconstrição e aumento da pressão arterial. Faz parte do sistema renina-angiotensina, que regula a pressão arterial

**Anosmia:** Perda de Olfato;

**Anti-histamínico:** medicação para alergia

**Apgar** – é um teste realizado pelos pediatras duas vezes no bebê recém-nascido: uma no primeiro minuto de vida e outra no quinto, servindo como uma avaliação da vitalidade da criança

**Apoptose:** Morte celular programada.

**Artralgia:** Dor articular

**Assintomáticos:** Que não expressa sintoma ou não produz os sintomas esperados

**Astrócitos:** Células da glia mais abundantes do sistema nervoso central e com maior diversidade de funções, entre elas, as de sustentação e nutrição dos neurônios

**Ataxia:** Coordenação motora prejudicada

**Autoanticorpos:** É um anticorpo produzido pelo sistema imune que atua contra uma ou mais proteínas do corpo do próprio indivíduo que o produziu

**Autoantígenos:** Antígenos próprios do organismo

**Autoimunidade:** Estado patológico de um organismo atingido por suas próprias defesas imunitárias

**Autonomia:** Competência para gerir sua própria vida, fazendo uso de seus próprios meios, vontades ou princípios

**Azatioprina:** Fármaco utilizado no tratamento de algumas doenças autoimunes.

**Barbitúricos:** Substâncias depressoras do Sistema Nervoso Central. Usadas como antiepilépticos, sedativos, hipnóticos e anestésicos;

**Barreira Hematoencefálica:** Estrutura que impede e/ou dificulta a passagem de substâncias do sangue para o sistema nervoso central, tais como anticorpos, complemento e fatores de coagulação



**Benzodiazepínicos:** São medicamentos hipnóticos e ansiolíticos

**Bradicinesia:** Dificuldade de movimentar o corpo; movimentos lentos

**Broncograma aéreo:** Exame de imagem na região dos brônquios

**Capilares cutâneos:** Pequenos vasos sanguíneos localizados na pele

**Catabolismo:** Conjunto das reações bioquímicas que regem a transformação da matéria viva em detritos que devem ser expelidos

**Células da glia:** Células presentes no sistema nervoso central, responsáveis por isolar, apoiar e nutrir os neurônios;

**Células de Leydig:** Também conhecidas por células intersticiais de Leydig são células que se encontram entre os túbulos seminíferos, no interstício dos testículos

**Células plexiformes internas e ganglionares:** Fazem parte das camadas da retina;

**Células de Sertoli:** É uma célula somática de grandes dimensões do interior do testículo, relacionada com diversas células germinativas no túbulo seminífero

**Ceratoconjuntivite:** Inflamação ocular que afeta a conjuntiva e a córnea;

**Ciclofosfamida:** Fármaco utilizado no tratamento de alguns cânceres e doenças autoimunes.

**Ciclosporina:** Fármaco utilizado no tratamento de algumas doenças autoimunes.

**Citocina:** É o nome geral dado a qualquer proteína que é secretada por células e que afeta o comportamento das células vizinhas portadoras de receptores adequados

**Citopatogênico:** Patológico ou destrutivo para as células.

**Citotóxico:** Que é tóxico para as células; detém o crescimento dos tecidos

**Cóclea:** Estrutura auditiva responsável pela transformação das ondas sonoras em impulsos elétricos

**Comorbidades:** É a junção de duas ou mais doenças em um mesmo indivíduo

**Conjuntiva:** Membrana mucosa que reveste a parte interna da pálpebra e a parte externa da esclera (“branco do olho”)

**Cordão umbilical:** É um tubo que conecta o bebê à placenta, sendo responsável pela troca de nutrientes, oxigênio e excretas

**Corpo ciliar:** Estrutura localizada entre a retina e a íris responsável pela produção do humor aquoso

**Corpo lúteo:** É uma estrutura que se forma no ovário da mulher logo após a liberação de ovócitos durante a ovulação e que tem como principal função favorecer a fecundação e a implantação do embrião fecundado no útero, resultando na gravidez

**Coroide:** Camada vascular entre a esclera (parte branca do olho) e a retina

**Corticosteróides:** São remédios sintéticos baseados em hormônios produzidos pelas glândulas suprarrenais, que possuem uma potente ação anti-inflamatória

**CRH** = Hormônio Liberador de Corticotrofina que compõe o eixo de produção do cortisol



**CYP** = Citocromo, uma superfamília da proteínas envolvidas na síntese e no metabolismo das drogas e toxinas;

**Coagulação intravascular disseminada:** Síndrome adquirida caracterizada pela ativação descontrolada da coagulação sanguínea.

**Desmielinização:** Dano ou perda da bainha de mielina, que reveste e protege os axônios nervosos.

**Diabetes:** Doença crônica em que o indivíduo não consegue produzir insulina ou não consegue empregar a insulina que produz. Isso irá resultar em altos níveis de glicose no sangue, podendo haver danos nos vasos sanguíneos, nervos e órgãos.

**Discinesia:** Definida por movimentos anormais, involuntários e incontrolláveis.

**Disgeusia:** Distorção do paladar;

**Disosmia:** Distorções da percepção do olfato;

**Dispneia:** Falta de ar

**Dispneia:** Falta de ar ou dificuldade em respirar.

**DNA** - Ácido desoxirribonucleico é um composto orgânico cujas moléculas contêm as instruções genéticas que coordenam o desenvolvimento e funcionamento de todos os seres vivos e alguns vírus, e que transmitem as características hereditárias de cada ser vivo;

**Doenças autoimunes:** Doenças em que o sistema imunológico do corpo ataca células saudáveis.

**Dopamina:** É um neurotransmissor responsável por levar informações para várias partes do corpo e, quando é liberado provoca a sensação de prazer e aumenta a motivação

**ECA2:** Uma enzima componente do sistema renina angiotensina aldosterona que é responsável pela conversão da angiotensina II em angiotensina 1-7;

**Encefalite:** Inflamação do cérebro.

**Encefalopatia:** Qualquer doença cerebral que altera o funcionamento ou a estrutura do cérebro.

**Edema:** Aumento de líquidos no tecido

**Efusão gasosa:** Saída de gás carbônico do pulmão

**Endotelial:** Camada de células que reveste os vasos sanguíneos

**Epiderme:** Camada superficial da pele

**Enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2):** É uma enzima componente do sistema renina angiotensina aldosterona responsável pela conversão da angiotensina II em angiotensina 1-7.

**Eritema:** Vermelhidão

**Eritematosas:** Avermelhadas.

**Erupção urticariforme:** Lesões avermelhadas e levemente inchadas, como vergões.



**Esclerose Múltipla:** Doença neurológica de caráter crônico, progressivo e autoimune. Dessa forma, as células de defesa do organismo atacam o sistema nervoso, podendo gerar lesões cerebrais e medulares

**Espermátide:** Uma célula germinativa masculina haploide que completou a meiose. Após a meiose, as espermátides são células redondas que não se assemelham a espermatozoides maduros

**Espermatogênese:** É um processo que ocorre no interior dos testículos e é responsável pela produção dos gametas masculinos: os espermatozoides

**Espermatogônias:** São as células progenitoras dos gametas masculinos, que presentes nos testículos desde o nascimento e, desse modo, críticas para o processo de espermatogênese

**Etiopatogênese:** Causa ou mecanismo de desenvolvimento de uma doença.

**Everolimo:** Fármaco utilizado para a prevenção de rejeição de transplantes renais e cardíacos

**Fármacos Psicotrópicos:** Grupo de substâncias químicas que atuam sobre o sistema nervoso central, afetando os processos mentais e alterando a percepção, as emoções e/ou os comportamentos de quem os consome;

**Fase prodrômica:** Relacionada aos sintomas que antecedem a manifestação ou o aparecimento de uma doença; primeiros indícios.

**Fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ):** É um grupo de citocinas capaz de causar a morte de células (apoptose) tumorais e que possuem diversas ações pró-inflamatórias.

**Foliculogênese:** É a maturação do folículo ovariano, uma agregação de células somáticas que envolvem um ovócito imaturo. A foliculogênese designa a evolução de uma pequena quantidade de folículos primordiais em folículos terciários, que farão parte do ciclo menstrual;

**Fotofobia:** Sensibilidade à luz;

**GABA:** Um neurotransmissor inibitório, porque bloqueia (ou inibe) determinados sinais cerebrais e diminui a atividade do sistema nervoso central.

**Granzima:** São enzimas que rompem proteínas com serina central, que os linfócitos T citotóxicos e células natural killer armazenam em grânulos citoplasmáticos

**Gestação** - estado resultante da fecundação de um óvulo pelo espermatozoide fazendo com que um feto se desenvolva, no útero;

**Hemorragia intracerebral:** Condição em que um vaso sanguíneo rompido provoca sangramento dentro do cérebro.

**Hipertensão arterial sistêmica:** Condição clínica e multifatorial composta de níveis elevados e sustentados da pressão arterial sistólica (maior ou igual a 140 mmHg) e diastólica (maior ou igual a 90 mmHg).

**H1N1:** é um tipo de vírus que também pode ser chamado de influenza H1N1, gripe H1N1, influenza A e de vírus H1N1. Esse é a variação de vírus da gripe responsável por causar a gripe suína;

**Hiperosmia:** percepção do olfato aumentada

**Hipogeusia:** percepção do paladar diminuída



**Hiposmia:** percepção do olfato diminuída

**Hipóxia fetal:** é a diminuição ou ausência do oxigênio que deve ser recebido pelo *feto* através da placenta;

**Homeostase:** Capacidade do organismo de se manter constante, para que suas funções e reações químicas essenciais não sejam influenciadas e permaneçam dentro dos limites aceitáveis à manutenção da vida.

**Hiposmia:** Diminuição do olfato.

**Hipóxia:** Quantidade insuficiente de oxigênio transportado no sangue para os tecidos corporais.

**Infecção oportunista:** É uma infecção causada por micro-organismos que se aproveitam da debilidade das defesas do organismo para causar dano. Infecções oportunistas ocorrem em pessoas com sistemas imunológicos comprometidos

**IgA:** Imunoglobulina A é um anticorpo com ação anti-infecciosa, tem como função proteger o organismo contra infecções e pode ser inicialmente obtido por meio da amamentação, em que as imunoglobulinas da mãe são transmitidas para o bebê

**IgG:** imunoglobulina G é um anticorpo (proteínas) produzida pelo organismo com o objetivo de defender o organismo contra agentes infecciosos e suas toxinas

**Inata:** Que faz parte do indivíduo desde o seu nascimento; congênito. Que nasce com o indivíduo

**Imunidade:** Conjunto dos mecanismos de defesa de um organismo contra os elementos que lhe são estranhos, principalmente os agentes patogênicos

**Imunobiológicos:** Conjunto de medicamentos que atuam no tratamento de diversas doenças, principalmente as autoimunes.

**Imunológico:** Relativo ao sistema imunitário, sistema de defesa de um organismo que o protege contra agentes infecciosos ou tóxicos; imunitário

**Imunomodulador:** Que modifica (inibe ou estimula) as reações imunológicas de um organismo

**Imunoglobulinas:** São cadeias de proteínas produzidas pelos linfócitos B que têm a função de reconhecer, neutralizar e marcar os antígenos

**IMC:** Índice de massa corporal é uma medida internacional usada para calcular se uma pessoa está no peso ideal

**Imunosenesescência:** Desregulação e declínio das funções do sistema imunológico durante o envelhecimento

**Imunossupressão:** É a supressão das reações imunitárias do organismo, induzida por vários motivos, entre eles por medicamentos ou agentes imunoterápicos

**Inibidores de JAK:** Conjunto de medicamentos direcionadas para o tratamento de artrite reumatoide, psoríase, alopecia e outras doenças

**Interferon:** Glicoproteínas secretadas pelas células do sistema imunológico com o objetivo de combater uma infecção



**Interleucina:** São citocinas com múltiplas e complexas funções, como regulação das respostas imunitárias, da hematopoiese, da febre, das reações inflamatórias etc.

**Imunopatogênese:** Origem da doença imunológica

**In útero:** Condição fisiológico e patológico que se produz no interior do útero

**Infertilidade:** é a dificuldade de se reproduzir. Geralmente, refere-se ao diagnóstico feito quando um casal não obtém gravidez mesmo sem o uso de qualquer método contraceptivo, após um ano de relações sexuais bem distribuídas ao longo do ciclo menstrual;

**Intrauterina:** Que se refere ao que está no interior do útero

**Lactoferrina :**Glicoproteína com ação antimicrobiana

**L-carnitina:** Composto quaternário de amônio envolvido no metabolismo da maior parte dos mamíferos, plantas e algumas bactérias

**Letalidade:** Particularidade ou condição do que é letal (mortal)

**Linfócito:** Variedade de leucócitos (glóbulos brancos)

**Leflunomida:** Fármaco utilizado no tratamento de artrite reumatoide e artrite psoriática

**Locus:** região do cromossomo onde encontra-se um gene

**Maculopatia média aguda paracentral:** Lesões retinianas com alteração na camada nuclear interna

**Materno-fetal:** O que pertence à mãe e ao feto

**Mecanismos fisiopatológicos:** Processos responsáveis pelo surgimento das condições observadas durante o curso da doença

**Mecônio:** Constitui-se nas primeiras fezes eliminadas pelo recém-nascido

**Meiose:** É o processo de divisão celular através do qual uma célula tem o seu número de cromossomos reduzido pela metade

**Mers-CoV:** vírus causador da Síndrome Respiratória do Oriente Médio e membro da família dos coronavírus

**Metanálise:** É uma técnica estatística especialmente desenvolvida para integrar os resultados de dois ou mais estudos independentes, sobre uma mesma questão de pesquisa, combinando, em uma medida resumo, os resultados de tais estudos

**Metotrexato:** Fármaco utilizado no tratamento de alguns cânceres e doenças autoimunes

**MERS:** Síndrome Respiratória do Oriente Médio

**Mialgia:** Dor muscular

**Micofenolato de mofetila:** Fármaco utilizado para a prevenção de rejeição de transplantes

**Microbiota intestinal:** Refere-se ao conjunto de microrganismos (bactérias, vírus e fungos), que habita o trato gastrointestinal

**Micróglia:** Células imunes do sistema nervoso central, com papel fundamental na resposta inflamatória



**Mielina:** Ou bainha de mielina, é uma estrutura formada por uma membrana lipídica, que recobre os axônios nervosos, facilitando a rápida comunicação entre os neurônios

**Morbidade:** Característica, particularidade ou estado do que é mórbido; morbidez

**Morbimortalidade:** Incidência das doenças e/ou dos óbitos em dada população

**Mucocutâneas:** Que diz respeito à mucosa e à pele

**Natimorto:** é a morte de um feto após 20 semanas de gestação

**Necrose:** Morte celular ou do tecido orgânico; modificações morfológicas que indicam morte celular

**Necrose:** Morte das células causada por uma doença ou lesão

**Neoplasia:** Processo patológico em que há ou origina num neoplasma; cujo resultado pode ser um tumor benigno ou maligno; neoformação

**Neurite vestibular:** Inflamação do ramo do nervo vestibular responsável pela transmissão de informações relacionadas ao equilíbrio

**Neuroendócrino:** Relacionado com as atividades nervosa e hormonal

**Neonatos:** Criança recém-nascida, considerado desde o dia de seu nascimento até o 28º dia de vida

**Norepinefrina:** Hormônio produzido pelas glândulas suprarrenais; liberado na corrente sanguínea para transmitir sinais nervosos que ajudam a regulares funções cerebrais importantes como humor, concentração, atenção e memória

**Neurodegeneração:** Perda da estrutura e/ou funcionamento dos neurônios, podendo levar à morte destas células

**Neuroinfecção:** Doenças infecciosas que acometem o sistema nervoso central

**Neuroinflamação:** Inflamação do sistema nervoso central

**Neuroinvasão:** Invasão no sistema nervoso central

**Neurônios:** Células do sistema nervoso relacionadas com a propagação do impulso nervoso, sendo consideradas as unidades básicas desse sistema

**off-label:** O medicamento chamado *off-label* é aquele cuja indicação do profissional assistente diverge do que consta na bula

**Oftalmoparesia:** Enfraquecimento de músculos oculares

**Oftalmopatia:** Designação genérica para doenças oculares

**Oligodendrócitos:** Células responsáveis pela produção da bainha de mielina em neurônios presentes no sistema nervoso central

**Oligoelementos:** Elemento químico, metálico ou metaloide existente em reduzidas quantidades no organismo, mas que é indispensável para o bom funcionamento orgânico (alumínio, bromo, cobalto, cobre, ferro, flúor, manganésio, iodo e zinco)

**Otite média aguda:** Infecção da orelha média

**Órgãos Circunventriculares:** Áreas fenestradas ao redor do terceiro e quarto ventrículo, nas quais a BHE está ausente



**Ovócitos:** Ou simplesmente óvulos, são as células da reprodução femininas

**Ovulação:** É a liberação de um óvulo de seu ovário para a trompa de Falópio. Normalmente, ocorre cerca de 13 a 15 dias antes do início de cada menstruação

**Pápulas:** Pequena elevação na pele, sem a presença de pus em seu interior

**Patologia:** Quaisquer alterações fisiológicas ou anatômicas que podem configurar alguma doença

**Perda Auditiva Neurossensorial Súbita:** perda súbita da audição

**Perforina:** É uma proteína efetora citotóxica formadora de poros, expressa especificamente em células T citotóxicas

**Preditor:** Característica do que ou de quem prediz; que diz anteriormente de

**Proteínas do sistema complemento:** São proteínas da membrana plasmática e solúveis no sangue, que participam das defesas inatas e adquiridas ao induzir uma série apropriada de respostas inflamatórias que auxiliam no combate à infecção

**Proteína Spike:** Estruturas semelhantes a nós geralmente compostas de glicoproteínas, projetando-se da bicamada lipídica da superfície de um vírus envolvido

**Prurido:** Coceira

**Peribroncovascular:** Uma das fibras de sustentação do pulmão, compõe o interstício pulmonar

**Polimorfismo de Nucleotídeo Único:** Tipo de variação genética

**QTc** = Intervalo QT corrigido. É uma medida aferida do eletrocardiograma que corresponde ao tempo que os ventrículos levam para se despolarizar ("contrair") e se repolarizar ("estar pronto para uma nova contração")

**Receptor nicotínico:** Canais presentes na membrana da célula

**Retinite:** Inflamação da retina

**Retinopatia:** Lesões não inflamatórias da retina, geralmente causadas pela deficiência de aporte sanguíneo

**SARS-CoV:** O coronavírus relacionado à síndrome respiratória aguda grave, é o vírus que causa a síndrome respiratória aguda grave

**SARS-CoV-1:** Sigla do inglês que significa coronavirus 1 da síndrome respiratória aguda grave que surgiu na China em 2003

**SARS-CoV-2:** Sigla do inglês que significa coronavirus 2 da síndrome respiratória aguda grave. Vírus responsável pela doença COVID-19

**Senescência celular:** Processo natural de envelhecimento da célula, em que ocorre a parada de divisão celular, fazendo com que não haja mais substituição de células

**Sepse:** Complicação decorrente de uma infecção

**Serotonina:** Neurotransmissor presente no cérebro, no sistema digestivo e nas plaquetas do sangue

**Sistema complemento:** Conjunto de proteínas que trabalham em cascata para proteger o organismo contra infecções



**Sistema renina-angiotensina-aldosterona** – São 3 hormônios (renina-angiotensina-aldosterona) responsáveis pela regulação da pressão arterial

**Síndrome de ativação macrofágica:** Doença caracterizada pela excessiva produção e ativação de macrófagos (células do sistema imune)

**Senescência:** Caráter do que é senescente, do que está envelhecendo; velhice. Processo natural que torna alguém mais velho ou passado por quem está se tornando mais velho; envelhecimento

**Subpleural:** Uma das fibras de sustentação do pulmão, compõe o interstício pulmonar

**Surfactante:** Líquido que facilita as trocas gasosas

**Tacrolimo:** Fármaco utilizado para a prevenção de rejeição de transplantes

**TMPRSS2:** Serina Protease Transmembranar 2 é uma proteína da superfície celular endotelial que está envolvida na entrada e disseminação viral do coronavírus

**Tocólise** – É o recurso disponível para tentar adiar o parto, onde se torna possível a realização de corticoterapia, prevenindo complicações comuns da prematuridade

**Transmissão vertical** - é a transmissão de uma infecção ou doença a partir da mãe para o seu feto no útero ou recém-nascido durante o parto

**Trombose:** Formação de coágulos de sangue (trombos) no interior dos vasos sanguíneos, bloqueando, de forma parcial ou total, a circulação do sangue

**Ungueal:** Relativo à unha

**Uveíte:** Doenças que acometem o trato uveal, composto pela íris, corpo ciliar e coroide

**Vasculite:** Inflamação de vasos sanguíneos

**Ventilação mecânica:** É o suporte oferecido, por meio de um aparelho, ao paciente que não consegue respirar espontaneamente por vias normais

**Vesícula:** É uma pequena bolha cheia de líquido que pode surgir em qualquer lugar da pele

**Zaragatoa nasofaríngea:** É uma técnica colheita de amostras a partir da parte detrás do nariz e garganta, similar de aspiração nasofaríngea



## SOBRE OS AUTORES

**Ivana Beatrice Mânica da Cruz:** Graduada em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Santa Maria, mestre e doutora em Genética e Biologia Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Realizou pós-doutorado na University of California, Davis-USA. Atualmente é professora associada no Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Maria. Bolsista produtividade científica do CNPq, é orientadora no Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e no Programa de Pós-Graduação em Gerontologia (UFSM), coordena o Laboratório de Biogenômica, que desenvolve pesquisas envolvendo interações genético-ambientais que agem sobre o envelhecimento humano e doenças associadas, com destaque a estudos nutrigenômicos e nutrigenéticos utilizados na Dieta Amazônica.

**Luiz Fernando Cuozzo Lemos:** Graduação em Educação Física e Especialização em Atividade física, desempenho motor e saúde pela Universidade Federal de Santa Maria. Mestrado em Educação Física pela Universidade de Brasília. Doutorado em Ciências do Movimento Humano pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professor Adjunto no Departamento de Desportos Individuais da UFSM. Coordenador do Núcleo de Implementação da Excelência Esportiva e Manutenção da Saúde (NIEEMS) e do Atletismo UFSM. Orientador e coordenador do Programa de Pós-Graduação em Gerontologia-UFSM.

**Fernanda Barbisan:** Graduação em Ciências Biológicas pela Universidade do Oeste de Santa Catarina, mestrado e doutorado em Farmacologia, Pós-Doutorado em Gerontologia, todos pela Universidade Federal de Santa Maria. Professora Adjunto A do Departamento de Patologia da Universidade Federal de Santa Maria, é orientadora no Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e no Programa de Pós-Graduação em Gerontologia (UFSM), Vice-Coordenadora do Laboratório de Biogenômica que desenvolve pesquisas envolvendo interações genético-ambientais que agem sobre o envelhecimento humano e doenças associadas, com destaque a estudos nutrigenômicos e nutrigenéticos utilizados na Dieta Amazônica e do Pampa, todos os seus estudos estão relacionados a Patologia Molecular como linha de Pesquisa Mãe.

**Dayane Azevedo Padilha:** Graduada em Farmácia (currículo generalista) pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), 2017. Mestre em Farmácia pelo Programa de Pós-Graduação em Farmácia (PPGFAR/UFSC), 2020. Áreas de atuação: neurobiologia da depressão (modelo pré-clínico *in vivo*), bioquímica, biologia celular do câncer (modelo bidimensional e tridimensional de cultivo celular) e sua aplicabilidade na descoberta de compostos com possível atividade antitumoral. Doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia e Biociências (PPGBTC), 2021, atuando no Projeto de Pesquisa Vigilância e Diagnóstico contínuo do SARS-CoV-2 e avaliação dos genótipos virais circulantes no Estado de Santa Catarina - Sul Brasil.

**Marcos André Schörner:** Graduado em Farmácia, com habilitação em Análises Clínicas, Mestrado e Doutorado pelo Programa de Pós-Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Atualmente é Farmacêutico do Laboratório de Biologia Molecular, Microbiologia e Sorologia (LBMMS/CCS/UFSC) e atuante da Força Tarefa de Diagnóstico da COVID-19. Tem experiência nas áreas de biologia molecular, microbiologia e bioinformática.



**Renato Simões Moreira:** Docente do Instituto Federal de Santa Catarina (IFSC), é bacharel em Ciência da Computação e licenciado em Ciências Biológicas, possui mestrado em Engenharia Elétrica com Ênfase em Computação Aplicada na área de Inteligência Computacional e doutorando em Ciência Animal. Atualmente trabalhando em parceria com a Universidade Federal de Santa Catarina com inovação e tecnologias com foco em Bioinformática/Biologia Computacional.

**Jacqueline Graff Reis:** Graduada em Ciências Biológicas (Licenciatura) pela Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS). Possui mestrado pelo Programa de Pós-graduação em Biologia de Fungos, Algas e Plantas pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Tem experiência na área de biogeografia de macroalgas da costa brasileira. Atualmente faz doutorado no Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia e Biociências no Laboratório de Virologia Aplicada (LVA) na Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Atua em pesquisas utilizando algas para inativação de coronavírus e outros tipos virais. É bolsista da Capes-DS.

**Fernando Hartmann Barazzetti:** Graduado em Ciências Biológicas - Licenciatura pela Universidade Federal de Santa Catarina e mestrando no Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia e Biociências (PPGBTC), do Centro de Ciências Biológicas – Laboratório de Bioinformática. Atualmente é Biólogo do Laboratório de Biologia Molecular, Microbiologia e Sorologia (LBMMS/CCS/UFSC), atuante da Força Tarefa de Diagnóstico da COVID-19. Tem experiência nas áreas de biologia molecular, microbiologia e bioinformática.

**Carolina Leite Martins:** Bacharela em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e Licenciada em Ciências Biológicas pelo Centro Universitário Leonardo da Vinci (Uniasselvi). Foi bolsista de Iniciação Científica no Laboratório de Biologia Molecular e Biotecnologia de Leveduras (abril/2015 a julho/2016). Atualmente é mestranda no Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia e Biociências na UFSC, atuando no Laboratório de Protozoologia e no Laboratório de Bioinformática no Departamento de Microbiologia, Parasitologia e Imunologia.

**Henrique Borges da Silva Grisard:** Graduando em Ciências Biológicas - Bacharelado pela Universidade Federal de Santa Catarina e aluno de Iniciação Científica no Laboratório de Biologia Molecular, Microbiologia e Sorologia (LBMMS/CCS/UFSC), atuante da Força Tarefa de Diagnóstico da COVID-19. Tem experiência nas áreas de biologia molecular, biologia celular e histologia.

**Julia Kinetz Wachter:** Graduanda em Farmácia pela Universidade Federal de Santa Catarina e aluna de Iniciação Científica no Laboratório de Virologia Aplicada (LVA/CCB/UFSC), atuante da Força Tarefa de Diagnóstico da COVID-19. Tem experiência nas áreas de microbiologia e parasitologia.

**Júlia Zanette Penso:** Graduanda em Ciências Biológicas Bacharel/Licenciatura pela Universidade Federal de Santa Catarina e é técnica em agropecuária pelo Instituto Federal do Rio Grande do Sul. Desenvolve atividades de iniciação científica no laboratório de polimorfismo genético da UFSC e no laboratório de virologia aplicada também na UFSC. Participa de projetos de extensões como Rede Virall Brasil, Ecoando Sustentabilidade e PET Biologia UFSC.



**Patricia Hermes Stoco:** Graduada em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Santa Catarina -UFSC (2006), possui Doutorado em Biotecnologia na UFSC (2010), com período sanduíche na University of East Anglia -UEA, Inglaterra (2009). Estágio pós-doutoral junto ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia e Biociências na Universidade Federal de Santa Catarina (2010-2014). Atualmente, professora adjunta A do Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia da UFSC e professora do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia e Biociências possuindo experiência na área de Parasitologia e Biologia molecular, com ênfase em tripanosomatídeos.

**Maria Luiza Bazzo:** Possui graduação em Farmácia e Bioquímica Opção Análises Clínicas pela Universidade Federal de Santa Catarina (1983), mestrado em Farmácia (Fisiopatologia e Toxicologia) pela Universidade de São Paulo (1999) e doutorado em Ciências Biológicas (Microbiologia) pela Universidade Federal de Minas Gerais (2006). É professora associado da Universidade Federal de Santa Catarina. Tem experiência na área de Farmácia, com ênfase em Diagnóstico laboratorial e Sorologia, atuando principalmente nos seguintes temas: Sífilis, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycobacterium tuberculosis*, biologia molecular e sorologia. Coordena o laboratório de Biologia Molecular, Microbiologia e Sorologia- LBMMS/UFSC.

**Gislaine Fongaro:** Professora Adjunta do Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia (MIP), Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Santa Catarina. Doutora em Biotecnologia e Biociências atuando na Virologia Básica e Ambiental, junto ao Laboratório de Virologia Aplicada, no âmbito "Saúde Única" com foco a tecnologia de vírus e bacteriófagos. Atua como docente permanente no PPG em Biotecnologia e Biociências da UFSC sendo líder de macro-projetos da rede de Virologia Brasileira, Tecnologia de Vírus e Bacteriófagos e Força-tarefa contra COVID. Atualmente é Membro da Subcomissão de Resíduos de Propriedades Rurais junto ao MAPA, onde coordena ações voltadas ao uso de fagos e, é representante da Área de Virologia Ambiental da Sociedade Brasileira de Virologia.

**Glauber Wagner:** Professor Adjunto do Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia (MIP) do Centro de Ciências Biológicas (CCB) da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Biólogo e Doutor em Biotecnologia e Biociências pela UFSC (2012). Coordenador e professor permanente do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia e Biociências (CCB/UFSC) (2019-2022). Pesquisador líder do Laboratório de Bioinformática e do Núcleo de Bioinformática e Biologia Computacional da UFSC. Pesquisador responsável pelo projeto de sequenciamento do Genoma do SARS-CoV-2 no estado de Santa Catarina, financiado pela Fundação de Amparo a Pesquisa e Inovação de Santa Catarina (FAPESC) e atua na equipe da Força-tarefa UFSC contra COVID-19.

**Liege Camargo Alves Kurre:** Graduada em Enfermagem pela Universidade Franciscana. Especialista em Auditoria em Saúde e em Administração Hospitalar. Mestranda em Gerontologia pelo Programa de Pós Graduação em Gerontologia-UFSM.

**Matheus Marcon:** Médico graduado pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Especialista em atenção básica de Saúde pela Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Residente em Clínica Médica no Hospital São Lucas- Pontífica Universidade do Rio Grande do Sul (PUCRS). Pesquisador voluntário no Laboratório de Biogenômica da Universidade Federal de Santa Maria.

**Adriano Flesch Lenz:** Graduado em Nutrição pelo Centro Universitário Franciscano; Pós-graduado em Nutrigenética e Nutrigenômica; Mestre em Bioquímica Toxicológica pela



Universidade Federal de Santa Maria. Pesquisador voluntário no Laboratório de Biogenômica da Universidade Federal de Santa Maria.

**Tanize Louize Milbradt:** Graduação em andamento em Medicina pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM-RS/Brasil). Integra, como aluna de iniciação científica, a equipe do Laboratório Biogenômica (UFSM).

**Augusto Yoshiro Ueno:** Graduação em andamento em Medicina pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM-RS/Brasil). Integra, como aluna de iniciação científica, a equipe do Laboratório Biogenômica (UFSM).

**Neida Luiza Kaspary Pellenz:** Graduada em Enfermagem; Mestrado em Enfermagem pela Universidade Federal de Santa Catarina; Doutorado em Farmacologia pela Universidade Federal de Santa Maria. Professora da Universidade Federal de Santa Maria- Campus Palmeira das Missões. Membro do Colegiado do Curso de Enfermagem da UFSM- Palmeira das Missões. Pesquisadora associada ao Laboratório de Biogenômica da Universidade Federal de Santa Maria-RS (UFSM).

**Moisés Henrique Mastella:** Graduado em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Santa Maria. Mestre em Gerontologia pelo programa de Pós-Graduação em Gerontologia e Doutorando no Programa de Pós-Graduação em Farmacologia pela Universidade Federal de Santa Maria. Integra, como pesquisador colaborador, a equipe do Laboratório Biogenômica (UFSM).

**Joana Rosa Rodrigues:** Acadêmica do Curso de Medicina da Universidade Federal de Santa Maria, aluna de iniciação científica no Laboratório de Biogenômica da mesma Universidade.

**Wellington Claudino Ferreira:** Acadêmico do Curso de Medicina da Universidade Federal de Santa Maria, aluno de iniciação científica no Laboratório de Biogenômica da mesma Universidade.

**Jacqueline da Costa Escobar Piccoli:** Graduação em Ciências Biológicas pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (1999), mestrado em Gerontologia Biomédica pelo Instituto de Geriatria e Gerontologia da PUCRS (2002) e doutorado em Biologia Celular e Molecular pela PUCRS(2007). Realizou pós-doutorado na Universidad de León (Espanha), como bolsista CAPES (2008-2009). Atualmente é professora associada na Universidade Federal do Pampa - Campus Uruguaiana, orientadora nos Programas de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas e em Bioquímica na mesma Universidade. Vice-líder do Grupo de Pesquisa em Estresse Oxidativo (GESTOX-UNIPAMPA).

**Daniel Augusto de Oliveira Nerys:** Acadêmico de medicina na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Aluno de iniciação científica no Laboratório de Biogenômica.

**Luiza Elizabete Braun:** Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Aluna de iniciação científica do Laboratório de Biogenômica da UFSM.

**Ivo Emílio da Cruz Jung:** Bacharel em Psicologia, Mestre e Doutor em Farmacologia pela Universidade Federal de Santa Maria Pesquisador colaborador do Laboratório de Biogenômica (UFSM), da Fundação Universidade Aberta da Terceira Idade da Universidade do Estado do Amazonas (FUNATI).



**Eduardo Nascimento Correa de Andrade:** Médico Clínico Geral formado pela Universidade Federal de Santa Maria. Supervisor da ação estratégica "O Brasil Conta Comigo - Profissionais da Saúde" do Ministério da Saúde (Governo Federal). Preceptor no Internato, da disciplina Internato em Atenção Primária a Saúde (Saúde Coletiva/Atenção Básica), do Curso de Medicina, Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Maria - UFSM. Programa de Residência Médica em Psiquiatria –Universidade Franciscana – Santa Maria RS. Pesquisador colaborador do Laboratório de Biogenômica (UFSM).

**Bárbara Osmarin Turra:** Biomédica com habilitação em Patologia Clínica e Farmacologia pela Universidade Luterana do Brasil - ULBRA (2018). Experiência nas análises clínicas, de âmbito ambu-hospitalar, além de metodologias experimentais distintas incluídas desde o cultivo celular até testes mais complexos, como os moleculares. Mestre em Farmacologia, pela Universidade Federal de Santa Maria- UFSM (2020) e, doutorado em andamento em Farmacologia, pela Universidade Federal de Santa Maria - UFSM. Participante ativa do grupo de pesquisa: Biogenômica do desenvolvimento e Envelhecimento da UFSM.

**Cibele Ferreira Teixeira:** Possui graduação no curso de Farmácia pela Universidade Federal de Santa Maria (2016). Mestre em Farmacologia pelo Programa de Pós-graduação em Farmacologia da Universidade Federal de Santa Maria (2018). Atualmente, aluna de doutorado pelo Programa de Pós-graduação em Farmacologia da Universidade Federal de Santa Maria. Integrante do Laboratório de Biogenômica - Universidade Federal de Santa Maria.

**Danieli Monteiro Pillar:** Graduanda do curso de Farmácia da Universidade Federal de Santa Maria; desenvolve atividades como aluna de iniciação científica no Laboratório de Biogenômica da mesma instituição.

**Raquel de Souza Praia:** Graduação em Enfermagem e Ciências Biológicas, mestre em Gerontologia, pesquisador na Fundação Universidade Aberta da Terceira Idade, atualmente encontra-se no Corpo de Bombeiros do Amazonas, atuando como oficial de saúde-enfermagem; na Diretoria de Saúde/Resgate.

**Verônica Farina Azzolin:** Possui graduação em Biomedicina pelo Instituto Cenecista de Ensino Superior de Santo Ângelo (2013). Mestre em Farmacologia pelo Programa de Pós-graduação em Farmacologia, pela Universidade Federal de Santa Maria. Doutora em Farmacologia pelo Programa de Pós-graduação em Farmacologia pela Universidade Federal de Santa Maria. Pós-Doutorado pelo Programa de Fixação de doutores da FAPERGS/CAPES. Coordenadora de pesquisa na Fundação Universidade Aberta da Terceira Idade

**Carolina Rodrigues de Freitas:** Acadêmica de medicina do sexto semestre na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Aluna de Iniciação Científica no Laboratório Biogenômica da UFSM.

**Jaqueline Grejanim:** Acadêmica de medicina do sexto semestre na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Aluna de Iniciação Científica do Laboratório Biogenômica da UFSM.

**Andressa Moura Hoppen:** Formada em Nutrição (2017) pela Universidade de Santa Cruz do Sul-UNISC. Acadêmica de Medicina na Universidade Federal de Santa Maria- UFSM. Aluna de Iniciação Científica no Laboratório de Biogenômica da Universidade Federal de Santa Maria.



**Kassem de Oliveira Hamad:** Graduando em Medicina na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), onde atualmente está no quarto semestre do curso. Possui grande interesse em pesquisa e extensão, é aluno de Iniciação Científica no Laboratório de Biogenômica da UFSM, colaborador do Projeto de Extensão intitulado Portal Ciência e Consciência, Diretor e membro da Comissão de Extensão da Liga Acadêmica de Neurociências da UFSM e membro consultor da Mederi Jr, Empresa Júnior vinculada ao Centro de Ciências da Saúde da UFSM.

**Charles Elias Assmann:** Bacharel e Licenciado em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). É Mestre e Doutorando em Ciências Biológicas: Bioquímica Toxicológica pela UFSM.

**Nathália Cardoso de Afonso Bonotto:** Tecnóloga em Estética e Cosmetologia pela Universidade Luterana do Brasil (ULBRA) e Especialista em Gestão e Docência no Ensino Superior pela mesma instituição. Graduanda em Biomedicina pela Universidade Franciscana (UFN) e Mestranda em Gerontologia pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

**Liana Pinheiro Santos Marques:** Enfermeira, especialista em Enfermagem dermatológica, Mestranda em Gerontologia pela Universidade Federal de Santa Maria.

**Ednéa Aguiar Maia-Ribeiro:** Médica, especializada em Medicina Estética, Doutora em Biomedicina pela Universidad de León-Espanha e reconhecido no Brasil pela UNICAMP. Membro da Academia Amazonense de Medicina. Pesquisadora Associada na Fundação Universidade Aberta do Amazonas (FUnATI).

**Gustavo Cardenas Monteiro:** Médico formado pela Universidade Federal de Santa Maria, Pesquisador associado ao Laboratório de Biogenômica, Universidade Federal de Santa Maria.

**Eduarda Ruch:** Graduanda do curso de Medicina na Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Aluna de Iniciação Científica no Laboratório de Biogenômica da UFSM onde participa de projetos de pesquisa sob orientação da Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Ivana Beatrice Manica da Cruz e da Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Fernanda Barbisan. Membro da Liga Acadêmica de Endocrinologia da UFSM (LAENDO).

**Gean Scherer Da Silva:** Graduando do curso de Medicina da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), onde também participa de projetos de pesquisa no Laboratório de Biogenômica nas áreas de bioquímica toxicológica, farmacologia e genética sob orientação da Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Ivana Beatrice Manica da Cruz e da Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Fernanda Barbisan. Membro e Diretor de Projetos da Liga Acadêmica de Anestesiologia e Dor da UFSM. Ligante da Liga Acadêmica de Saúde da Mulher da UFSM (LIASM), da Liga de Ginecologia e Obstetrícia da PUCRS (LIGO) e da Liga de Geriatria e Gerontologia da UFSM (LAGG). Monitor da disciplina de Patologia Geral Médica e da disciplina Metodologia da Pesquisa II para os cursos de Medicina e Farmácia. Colaborador da Associação dos Estudantes de Medicina do Rio Grande do Sul (AEMED/RS).

**Júlia Diettrich Traesel:** Graduanda do curso de Medicina da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) e aluna de Iniciação Científica do Laboratório de Biogenômica da UFSM, onde participa de projetos de pesquisa nas áreas de bioquímica toxicológica, farmacologia e genética sob orientação da Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Ivana Beatrice Manica da Cruz e da Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Fernanda Barbisan.

**Isabel Roggia:** Possui graduação em Farmácia com formação generalista pelo Centro Universitário Franciscano - UNIFRA (2006). Mestrado em Nanociência pela mesma universidade (2009). Funcionária responsável técnica pelo laboratório de nanotecnologia do



Centro Universitário Franciscano (2009 - 2011). Bolsista CNPq (SET-E) na empresa incubadora Tecnano (2011-2014), através do projeto: A nanotecnologia como ferramenta para a produção de novas formulações para liberação controlada de produtos de interesse agrícola e farmacêutico. Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Nanociências pelo Centro Universitário Franciscano - UNIFRA (2014-2018), com período sanduíche em Universitat de Barcelona (2017-2018). Pós-doutorado voluntário em Gerontologia (2020 - em andamento).

**Thamara Graziela Flores:** Graduação em Fisioterapia pela Universidade Luterana do Brasil. Mestrado em Gerontologia pela Universidade Federal de Santa Maria, Doutoranda em Farmacologia na Universidade Federal de Santa Maria, atuando como colaboradora no Laboratório de Biogenômica e no Grupo de Pesquisa Envelhecimento Complexidade e Interdisciplinaridade em Saúde (Gecis) ambos na UFSM.

**Ana Cristina Gularte:** Graduação em Enfermagem pela Faculdade Integrada de Santa Maria. Possui Especialização em Docência no Ensino Superior. Atua como Técnico Administrativo em Educação (TAE) no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM). Faz parte do Grupo de Pesquisa Envelhecimento Complexidade e Interdisciplinaridade em Saúde (Gecis), Universidade Federal de Santa Maria.

**Euler Esteves Ribeiro:** Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal do Pará (1967) e doutorado em Medicina e Ciências da Saúde pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (2006). Atua como pesquisador participando ativamente de pesquisas que envolvem frutos amazônicos e envelhecimento humano nos mais diversos aspectos. Reitor da Fundação Universidade da Terceira Idade.

**Melissa Agostini Lampert:** Possui graduação em Medicina pela Universidade Federal de Santa Maria. Mestrado em Medicina e Ciências da Saúde - Área de Concentração em Geriatria pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul e doutorado em Medicina e Ciências da Saúde - Área de concentração em Geriatria pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Atualmente é professora associada da UFSM, é médica geriatra do Hospital Universitário de Santa Maria. Orientadora do Programa de Pós-Graduação em Gerontologia, Líder do Grupo de Pesquisa Cnpq " GECIS - Envelhecimento, Complexidade e Interdisciplinaridade em Saúde.



## ÍNDICE REMISSIVO

### A

ansiedade, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106,  
107, 118, 177, 178, 188, 189, 193

### C

Coronavirus, 26, 41, 42, 80, 82, 93, 109, 134, 153, 154,  
179, 181, 182, 183, 190, 191, 196  
COVID 19, 153

### D

**Distúrbios**, 83, 89, 98, 101, 102  
doenças, 7, 8, 12, 18, 19, 21, 29, 30, 31, 40, 43, 44, 46,  
52, 54, 62, 63, 64, 73, 75, 76, 82, 83, 84, 86, 89, 91,  
92, 102, 103, 106, 111, 113, 114, 115, 116, 117,  
118, 119, 123, 124, 125, 128, 129, 133, 140, 145,  
147, 155, 162, 163, 164, 165, 168, 169, 174,  
177, 178, 184, 185, 186, 188, 190, 192, 193, 195,  
197, 198, 201, 202, 203, 205, 206

### I

idosos, 21, 46, 47, 51, 59, 65, 69, 77, 99, 159, 183, 184,  
185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194,  
195  
isolamento, 36, 97, 99, 118, 173, 177, 188, 189, 190,  
191

### O

OMS, 26, 30, 31, 39, 44, 101

### P

pandemia, 25, 27, 29, 30, 36, 39, 40, 41, 43, 46, 58, 65,  
69, 72, 76, 82, 88, 97, 98, 99, 100, 101, 103, 128,  
136, 144, 150, 155, 158, 169, 174, 177, 178, 180,  
183, 186, 188, 189, 190, 192, 193, 195  
patologia, 82, 85, 88, 147

### S

SARS-CoV-2, 4, 7, 9, 10, 12, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25,  
26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39,  
40, 41, 42, 43, 45, 47, 48, 49, 50, 54, 55, 56, 57, 58,  
60, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 71, 72, 73, 74, 75,  
76, 77, 78, 79, 81, 82, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 92, 95,  
96, 97, 98, 101, 104, 108, 111, 112, 113, 114, 115,  
116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 125, 126,  
127, 128, 129, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137,  
138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147,  
148, 149, 150, 152, 153, 155, 156, 160, 161, 162,  
163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172,  
173, 174, 176, 179, 180, 181, 184, 187, 189, 192,  
196, 204, 206, 208

Saúde, 7, 25, 26, 31, 44, 45, 46, 48, 49, 60, 91, 101,  
111, 133, 168, 183, 193, 195, 206, 208, 210, 211,  
212

sequelas, 4, 19, 63, 77, 82, 88, 89, 97, 101, 114, 116,  
118, 192

sintomas, 20, 22, 31, 34, 35, 43, 46, 57, 63, 64, 69, 70,  
71, 84, 89, 90, 96, 97, 98, 99, 101, 102, 103, 104,  
105, 108, 111, 114, 116, 117, 129, 132, 136, 138,  
139, 140, 143, 144, 146, 147, 148, 149, 150, 156,  
158, 163, 165, 173, 174, 176, 178, 186, 189, 197,  
200

### U

Universidade, 7, 43, 62, 82, 95, 111, 123, 136, 155,  
168, 183, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212

### V

vacina, 40, 187

vírus, 4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20,  
21, 22, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36,  
37, 38, 40, 46, 48, 49, 52, 53, 55, 62, 63, 64, 65, 67,  
68, 69, 71, 73, 74, 77, 78, 82, 84, 85, 87, 88, 89, 95,  
96, 97, 99, 100, 101, 104, 106, 108, 111, 112, 113,  
116, 117, 119, 120, 123, 124, 125, 126, 127, 129,  
131, 132, 136, 138, 141, 142, 145, 146, 147, 148,  
150, 155, 156, 159, 160, 161, 162, 165, 169, 170,  
171, 172, 173, 174, 175, 185, 186, 187, 190, 199,  
200, 202, 204, 208



